

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Mai 2004 (13.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/039780 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 213/30**,
401/12, 405/06, 401/06, 213/40, 401/10, 213/38, 401/14,
213/55, 213/56, 213/61, 213/53, A61K 31/4375, A61P
3/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011887

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Oktober 2003 (25.10.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 50 708.2 31. Oktober 2002 (31.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BOEHRINGER INGELHEIM** [DE/DE]; Pharma
GmbH & Co. KG, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **MÜLLER**,
Stephan-Georg [DE/DE]; Mälzerstrasse 13, 88447
Warthausen (DE). **STENKAMP**, Dirk [DE/DE]; Talfeld-
strasse 42, 88400 Biberach (DE). **ARNDT**, Kirsten
[DE/DE]; Ropachweg 22, 88400 Biberach (DE). **ROTH**,
Gerald, Juergen [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Bib-
erach (DE). **LOTZ**, Ralf, Richard, Hermann [DE/DE];
Schluesslerstrasse 28, 88433 Schemmerhofen (DE).

LEHMANN-LINTZ, Thorsten [DE/DE]; Ameisen-
berg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). **LENTER**, Martin
[DE/DE]; Promenade 23, 89073 Ulm (DE). **LUSTEN-
BERGER**, Philipp [DE/DE]; Mälzerstrasse 8, 88447
Warthausen (DE). **RUDOLF**, Klaus [DE/DE]; Oeschweg
11, 88447 Warthausen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

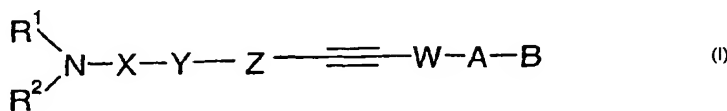
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL ALKYNE COMPOUNDS HAVING AN MCH ANTAGONISTIC EFFECT AND MEDICAMENTS CON-
TAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE ALKIN-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBIN-
DUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to alkyne compounds of general formula (I), in which groups and residues A, B, W, X, Y, Z, R¹ and R² have the meanings as cited in Claim 1. The invention also relates to medicaments containing at least one inventive alkyne. The MCH receptor antagonistic effect renders the inventive medicaments suitable for treating metabolic disorders and/or eating disorders, in particular, obesity, bulimia, anorexia, hyperphagia and diabetes.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der die Gruppen und Reste A, B, W, X, Y, Z, R¹ und R² die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Ferner betrifft die Erfindung Arzneimittel enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Alkin. Auf Grund der MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Anorexie, Hyperphagia und Diabetes.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/039780 A1

Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkin-Verbindungen, deren physiologisch verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH
10 verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind Zusammensetzungen und Arzneimittel,
15 jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung.

Hintergrund der Erfindung

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen
20 eine existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat in den letzten Jahrzehnten Obesitas begünstigt. Obesitas führt bei den Betroffenen unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer
25 Verminderung der Lebensqualität. Erschwerend kommt hinzu, dass Obesitas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis,
30 führen kann. Somit stellt Obesitas ein schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

Der Begriff Obesitas bedeutet einen Überschuss an adipösem Gewebe. In diesem Zusammenhang ist Obesitas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Adipositas zu

sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Eine Abgrenzung zwischen normalen und an Obesitas leidenden Individuen ist letztlich nicht exakt möglich, jedoch steigt das mit Obesitas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit zunehmender Adiposität an. Aus Gründen der Vereinfachung werden
5 im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Obesitas leidend betrachtet.

10

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Obesitas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger,
15 pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Obesitas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

20

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2
25 (MCH-1R, MCH-2R).

30

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach
intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen

- 3 -

gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH knock out Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6]. Im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, konnte bei Nagern bisher kein zweiter Rezeptor nachgewiesen werden. Nach Verlust des MCH-1R besitzen knock out Mäuse weniger Fettmasse, einen erhöhten Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH-MCH-1R Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit dem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

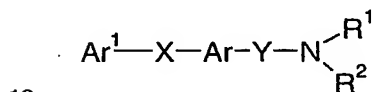
Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.

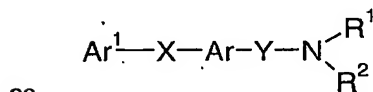
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel



in der Ar^1 eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können und R^2 mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



in der Ar^1 eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R^1 und R^2 unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R^1 und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R^2 zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

Aufgabe der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen; insbesondere solche, die eine Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen.

Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Alkin-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

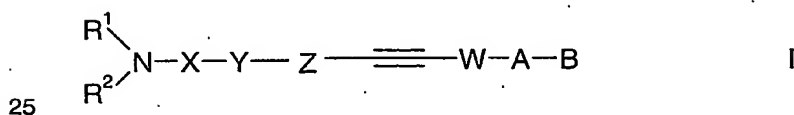
5

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung
 10 die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Obesitas und/oder Diabetes sowie von mit Obesitas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls eine Aufgabe dieser
 15 Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

20

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



25

in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2-$
 30 Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}-$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter

- 6 -

Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=N-$ oder $-CH=CH-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-(SO_2)-$, $-C=N-R^{18}$, $-C=N-O-R^{18}$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

eine Einfachbindung oder eine C_{1-6} -Alkylen-Brücke, in der

- eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2

- 7 -

und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

5 wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

10 wobei ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

15 W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke, wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch -O- oder -NR⁵- ersetzt sein kann, und

20 wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

25 wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und

30 Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,

wobei R¹ mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder

wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

5 A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen und

B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

10 C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R²⁰ substituiert sein können,

15 Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- 20 - eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- 25 - eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

30 wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine

- 9 -

-CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, (C₁₋₄-Alkyl)-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R²¹ substituiert sein können,

R⁴, R⁵ unabhängig voneinander eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen,

R¹⁰ Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₃-alkoxy, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₃-alkoxy, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₃-alkoxy, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl-,

R¹¹ C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO- oder Cy-,

R¹² eine der für R²⁰ angegebenen Bedeutungen,

R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,

R¹⁴ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkynyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-SO₂-NH-C₁₋₃-alkyl-, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl,

$$R^{18}R^{19}N-CO-C_{1-3}\text{-alkyl oder Cy-}C_{1-3}\text{-alkyl,}$$

R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl,

R¹⁶ H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₆-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl-,

R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl, N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl

R^{18}, R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,

R²⁰ Halogen, Hydroxy, Cyano, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₂₋₆-Alkinyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, R²²-C₁₋₃-alkyl oder eine der für R²² angegebenen Bedeutungen,

R²¹ C₁₋₄-Alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkoxy-C₂₋₆-alkyl, ω-C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₆-alkyl, ω-Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₆-alkyl, ω-Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₆-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl,

R²² Pyridinyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy, OHC-, HO-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy-N=HC-, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Carboxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C₃₋

₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C₁₋₄-alkylamino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₂₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁵ und R¹⁰ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren. Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Deuterium ausgetauscht sind:

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

5

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

10

Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

15

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

20

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

25

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

30

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
5 metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur
10 Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz,
15 Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur
20 Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen
25 geeignet ist, zum Gegenstand.

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
30 Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf

nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

- 5 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung
- 10 von Obesitas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder
- 15 Verdünnungsmitteln.

Des weiteren betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5

- 20 $R^1R^2N-X-Y-C\equiv C-W-A-B$ (A.5)

wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R^1 , R^2 , X, Y, W, A und B eine der in den zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen und Y Aryl- oder Heteroaryl bedeutet,

- 25 bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

$HO-X-Y-Hal$ (A.1)

- 30 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

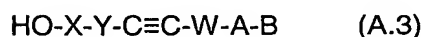
$H-C\equiv C-W-A-B$ (A.2)

- 15 -

in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel A.3

5



mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

10



das mit einem Amin der Formel $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

15

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5

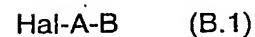


20

wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R^1 , R^2 , X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen und A speziell Aryl- oder Heteroaryl bedeutet,

25

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,

30

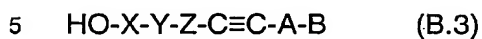
mit einer Alkinverbindung der Formel B.2



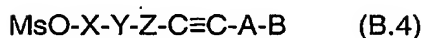
in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

die erhaltene Verbindung der Formel B.3



mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,



das mit einem Amin der Formel $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

15

Ferner betrifft ein Gegenstand dieser Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

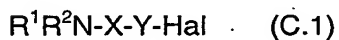


20

wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R^1 , R^2 , X, Y, W, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen und Y Aryl- oder Heteroaryl bedeutet,

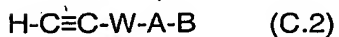
bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1

25



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel C.2

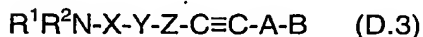
30



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und

Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

- 5 Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3



- 10 wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1 , R^2 , X, Y, Z, A und B eine der zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen besitzen und A speziell Aryl- oder Heteroaryl bedeutet,

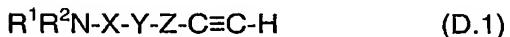
bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2

15



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel D.1

20



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3 umgesetzt wird.

25

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Sofern nicht anders angegeben besitzen die Gruppen, Reste und Substituenten, insbesondere A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁵ und R¹⁰ bis R²², die zuvor und nachfolgend angegebenen Bedeutungen.

5

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung besitzen die Gruppen R¹, R², X, W, Z, B, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷, R²⁰, R²² folgende Bedeutungen:

- R¹, R²
- 10 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R¹¹ substituierte C₁₋₈-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R¹² ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder
- 15 R¹ und R² bilden eine C₂₋₈-Alkylen-Brücke, in der
- ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein können und/oder
 - ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -CO-, -C(=CH₂)- oder -NR¹³- derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,
- 20 wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und
- 25 wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy
- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
 - über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
 - 30 - über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- 19 -

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

- X
- 5
- eine Einfachbindung oder eine C₁₋₆-Alkylen-Brücke, in der
 - eine -CH₂-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
 - ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, - (SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- derart ersetzt sein können, dass
- 10
- jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

15

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

20

wobei ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

W, Z

25

unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke,

wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch -O- oder -NR⁵- ersetzt sein kann, und

30

wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke:

- 20 -

ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, und

5 B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor und cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R²⁰ substituiert sein können,

15 R¹⁰ Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl-, Amino, C₁₋₄-Alkyl-amino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-, Amino-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl, Amino-C₂₋₃-alkoxy, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₃-alkoxy, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy oder Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₃-alkoxy,

20 R¹³ eine der für R¹⁷ angegebenen Bedeutungen,

R¹⁴ Halogen, C₁₋₆-Alkyl, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-O-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-CO-C₁₋₃-alkyl, R¹⁵-CO-O-C₁₋₃-alkyl, R¹⁶R¹⁷N-C₁₋₃-alkyl, R¹⁸R¹⁹N-CO-C₁₋₃-alkyl oder Cy-C₁₋₃-alkyl,

R¹⁵ H, C₁₋₄-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Phenyl oder Phenyl-C₁₋₃-alkyl,

30 R¹⁷ eine der für R¹⁶ angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl, N-(C₁₋₄-Alkylcarbonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkylsulfonyl, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl oder N-(C₁₋₄-Alkylsulfonyl)-N-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkyl

R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,

5

R^{22} Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfinyl, C_{1-4} -Alkyl-sulfonylamino, Amino, C_{1-4} -alkylamino, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino, N-(C_{1-4} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxyalkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

10

15

wobei R^4 , R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{18} , R^{19} und Cy die zuvor angegebene Bedeutung aufweisen.

20

Sind R^1 und R^2 nicht über eine Alkylenbrücke miteinander verbunden, so bedeuten R^1 und R^2 unabhängig voneinander vorzugsweise eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O$ -, $-S$ - oder $-NH$ -, $-N(C_{1-4}\text{-Alkyl})$ - oder $-N(CO-O-C_{1-4}\text{-Alkyl})$ - ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, und wobei einer der Reste R^1 und R^2 auch H bedeuten kann.

25

Bevorzugt bedeuten die Reste R^1 , R^2 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- C_{1-4} -alkyl, Carboxyl- C_{1-4} -alkyl, Amino- C_{2-4} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-4} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-4} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-4} -alkyl, Pyrrolidin-3-yl, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl, Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyl, Piperidinyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl, Piperidinyl- C_{1-3} -alkyl, N-(C_{1-4} -alkyl)-piperidinyl- C_{1-3} -

30

- alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl, wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können, und wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem zuvor definierten Rest R¹² und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.
5. Bevorzugte Substituenten der zuvor genannten Phenyl- oder Pyridylreste sind ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, wobei ein Phenylrest auch einfach mit Nitro substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt weist mindestens einer der Reste R¹, R², ganz besonders bevorzugt beide Reste, eine von H verschiedene Bedeutung auf.

15

Bilden R¹ und R² eine Alkylen-Brücke, so handelt es sich hierbei bevorzugt um eine C₃₋₇-Alkylen-Brücke, in der

- eine nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch -CH=N- oder -CH=CH- ersetzt sein kann und/oder
- 20 - eine -CH₂-Gruppe, die vorzugsweise nicht mit dem N-Atom der R¹R²N-Gruppe benachbart ist, durch -O-, -S-, -C(=N-R¹⁸)-, -CO-, -C(=CH₂)- oder -NR¹³- derart ersetzt sein kann, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R¹⁴ ersetzt sein können, und

25

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer carbo- oder heterocyclischen Gruppe Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- 30
- über eine Einfachbindung,
 - über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
 - über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder

- 23 -

- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

Weiterhin bevorzugt bilden R^1 und R^2 derart eine Alkylen-Brücke, dass R^1R^2N - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert ist, Piperidin-4-on, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O- C_{1-4} -alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bedeutet, wobei gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder die zuvor genannten Gruppen in einer gemäß der allgemeinen Definition von R^1 und R^2 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann. Hierbei besonders bevorzugte Gruppen Cy sind C_{3-7} -Cycloalkyl, Aza- C_{4-7} -cycloalkyl-, insbesondere Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, sowie 1- C_{1-4} -Alkyl-aza- C_{4-7} -cycloalkyl-.

Die von R^1 und R^2 gebildete C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der wie angegeben $-CH_2$ -Gruppen ersetzt sein können, kann, wie beschrieben, mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über eine Einfachbindung verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, 1H-Imidazol, Thienyl und Phenyl.

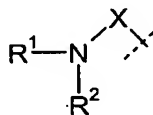
Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{3-7} -Cycloalkyl, Aza- C_{4-8} -cycloalkyl-, Oxa- C_{4-8} -cycloalkyl-, 2,3-Dihydro-1H-chinazolin-4-on.

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems verbunden ist, ist Cy bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus C_{4-7} -Cycloalkyl, Phenyl, Thienyl.

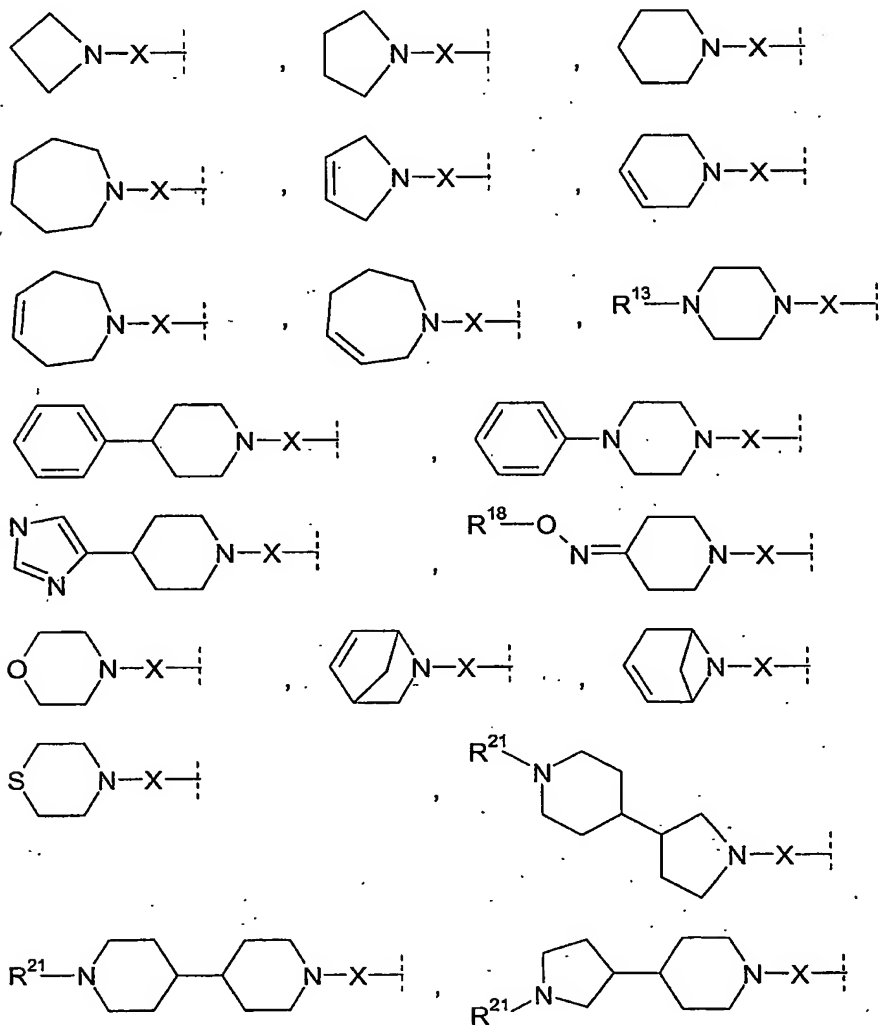
- 24 -

Für den Fall, dass die Alkylenbrücke mit einer Gruppe Cy über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems verbunden ist, bedeutet Cy bevorzugt C₄₋₈-Cycloalkyl oder Aza-C₄₋₈-cycloalkyl.

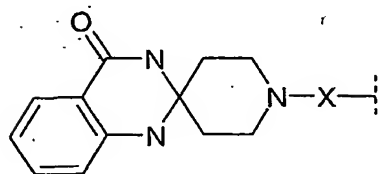
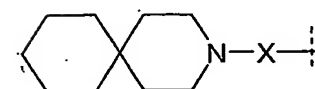
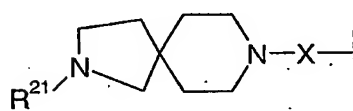
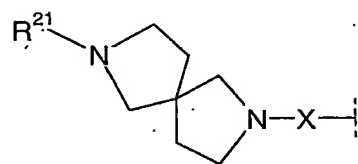
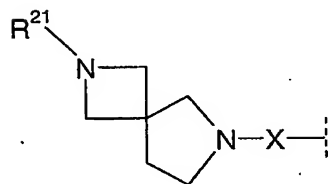
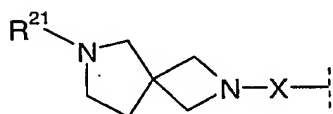
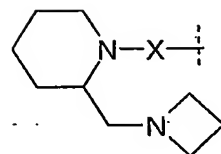
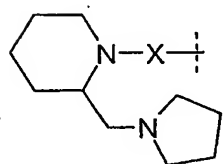
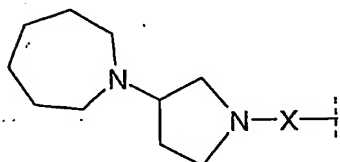
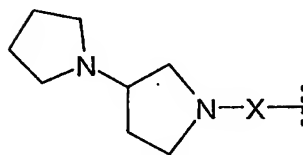
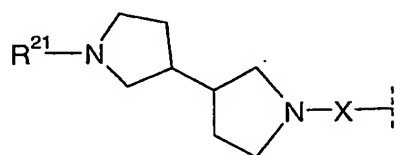
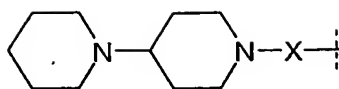
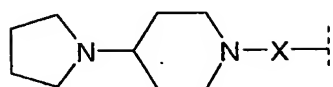
Besonders bevorzugt besitzt die Gruppe



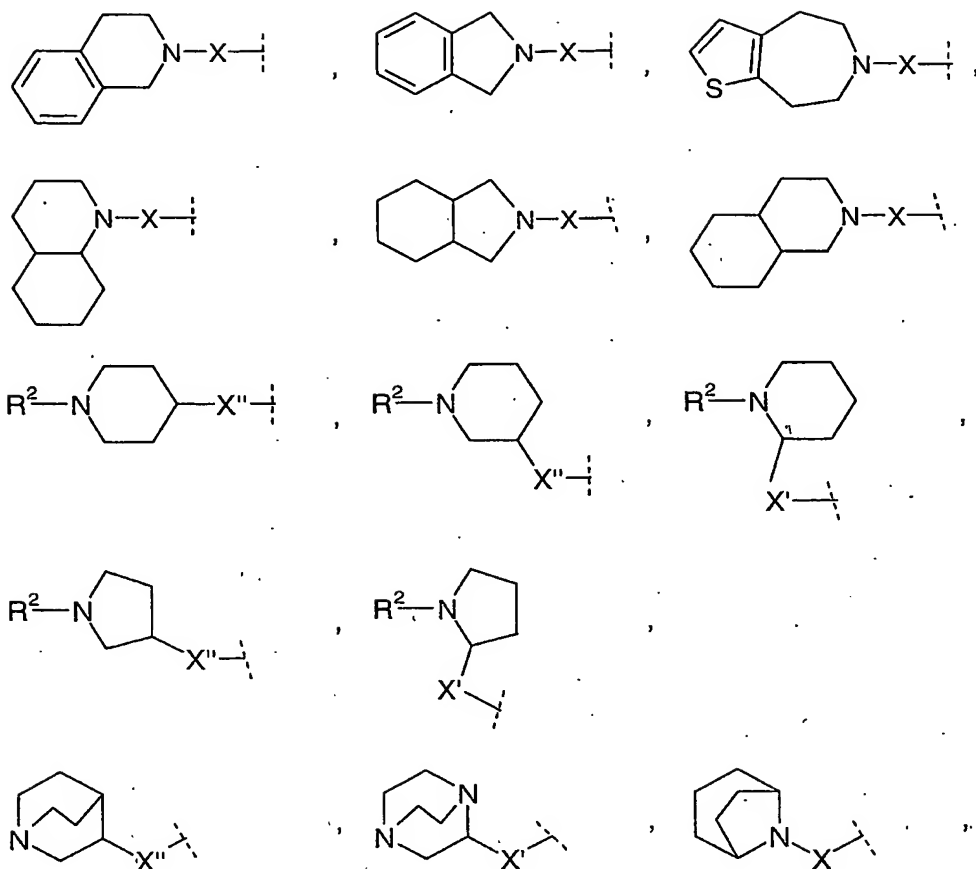
5 eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln



- 25 -



- 26 -



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten
 Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N -
 gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren
 5 C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro
 substituiert sein kann und

X' , X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C_{1-3} -Alkylen und

10 für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden
 ist, auch $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-, $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder
 $-C_{1-3}$ -Alkylen-N(C_{1-3} -alkyl)-, und

X" zusätzlich auch -O-C₁₋₃-Alkylen, -NH-C₁₋₃-Alkylen oder
-N(C₁₋₃-alkyl)-C₁₋₃-Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X" verbunden ist, auch
-NH-, -N(C₁₋₃-alkyl)- oder -O- bedeutet,

wobei in den zuvor für X', X" genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit
R¹⁰, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-,
ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei
C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen
Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-
Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-
Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder
Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems
miteinander verbunden sein können, und

wobei in X', X" unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome
ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome
unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R², R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R²⁰, R²¹ und X die zuvor und nachstehend angegebenen
Bedeutungen besitzen.

In den zuvor aufgeführten bevorzugten und besonders bevorzugten Bedeutungen von
R¹R²N sind folgende Definitionen des Substituenten R¹⁴ bevorzugt: C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-
Alkenyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy,
ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-,
Carboxy, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-
C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₃-alkyl, Amino-,
C₁₋₄-Alkyl-amino-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Di-
(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-
amino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-
amino-C₁₋₃-alkyl-, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-amino-

carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-amino-carbonyl-, N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyridinyl-oxy-, Pyridinyl-amino-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkyl-amino-.

- 5 Ganz besonders bevorzugte Bedeutungen des Substituenten R¹⁴ sind C₁₋₄-Alkyl, Hydroxy, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy und ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl.

- Vorzugsweise bedeutet X eine Einfachbindung oder eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke, in der
- eine -CH₂-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
 - 10 - eine -CH₂-Gruppe durch -O-, -S-, -CO- oder -NR⁴- derart ersetzt sein kann, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

- wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms
- 15 unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R² unter Einschluss des mit R² und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

- wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine
- 20 zusätzliche C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

- wobei ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-
- 25 Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems, insbesondere einer Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe, miteinander verbunden sein können.

- 30 Ist in der Gruppe X eine -CH₂-Gruppe der Alkylen-Brücke erfindungsgemäß ersetzt, so ist diese -CH₂-Gruppe vorzugsweise nicht mit einem Heteroatom, einer Doppel- oder Dreifachbindung unmittelbar verbunden.

Vorzugsweise weist die Alkylen-Brücke X, X' oder X'' keine oder maximal eine Imino-Gruppe auf. Die Position der Imino-Gruppe innerhalb der Alkylenbrücke X, X' oder X'' ist vorzugsweise derart gewählt, dass zusammen mit der Aminogruppe NR^1R^2 oder einer anderen benachbarten Aminogruppe keine Aminalfunktion gebildet wird oder zwei N-
5 Atome nicht miteinander benachbart sind.

Bevorzugt bedeutet X eine Einfachbindung oder C_{1-4} -Alkylen und

- für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch
10 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, C_{2-4} -Alkylenoxy, C_{2-4} -Alkylen- NR^4- ,
 C_{2-4} -Alkylen- NR^4 - C_{2-4} -Alkylen-O-, 1,2- oder 1,3-Pyrrolidinylen oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Piperidinylen, wobei die Bindung der Pyrrolidinylen- und Piperidinylen-Gruppe an Y über die Imino-Gruppe erfolgt,
- 15 wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbunden N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und
- 20 wobei in X ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkinyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems
25 miteinander verbunden sein können, und
- wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und
- 30 worin R^1 , R^4 und R^{10} wie zuvor und nachstehend definiert sind.

Besonders bevorzugt bedeutet X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbundenen ist, auch

- 30 -

-CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NR⁴- oder 1,3-Pyrrolidinylen, wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist, und

5 wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R² unter Einschluss des mit R² und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

10 wobei in X ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems
15 miteinander verbunden sein können, und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

20

Sind in der Gruppe X, X' oder X'' ein oder mehrere C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

25

Ist in X, X' oder X'' ein C-Atom substituiert, so sind bevorzugte Substituenten ausgewählt aus der Gruppe der C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und C₁₋₄-Alkoxy-Reste. Des weiteren können in X, X' oder X'' ein C-Atom zweifach und/oder ein oder zwei C-Atome ein- oder zweifach substituiert sein, wobei bevorzugte

30

Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₄-Alkenyl-, C₂₋₄-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl und C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, und zwei C₁₋₄-Alkyl- und/oder C₂₋₄-Alkenyl-Substituenten auch unter Ausbildung eines gesättigten oder einfach ungesättigten carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten ein oder zweier C-Atome in X, X' oder X'' sind ausgewählt aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Cyclopropyl, Cyclopropylmethyl, wobei zwei Alkylsubstituenten an einem C-Atom auch unter Ausbildung eines

5 carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.

Bedeutet X eine Alkylenbrücke, so ist vorzugsweise die mit der Gruppe R^1R^2N - benachbarte $-CH_2$ -Gruppe nicht durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ ersetzt.

- 10 Ganz besonders bevorzugt bedeutet X $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbundenen ist, auch $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH(CH_3)-CH_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, $-CH(CH_3)-CH_2-NH-$ oder $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$. Für den Fall, dass R^1 und/oder R^2 eine Aminfunktion aufweisen, die auch substituiert sein kann, ist eine weitere besonders bevorzugte
- 15 Bedeutung von X auch eine Einfachbindung.

Gemäß einer ersten bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform bedeutet Z eine Einfachbindung.

- 20 In einer zweiten bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform ist Z eine C_{1-4} -Alkylen-Brücke, die substituiert und/ oder in der eine $-CH_2$ -Gruppe wie angegeben ersetzt sein kann.

- Bevorzugte Bedeutungen der Gruppen W und/oder Z, insbesondere der Gruppe Z, sind
- 25 unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-$, Cyclopropylen, $-CH_2-CH(R^{10})-$ und $-CH(R^{10})-CH_2-$. Zusätzliche besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe W sind auch $-CH_2-O-$ oder $-CH_2-NR^4-$. Zusätzliche besonders bevorzugte Bedeutungen der Gruppe Z sind auch $-O-CH_2-$ oder $-NR^4-CH_2-$.

- 30 Gemäß einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform bedeutet W eine Einfachbindung.

Bevorzugt bedeuten W und/oder Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, 1,1-Cyclopropylen oder 1,2-Cyclopropylen.

W kann zusätzlich bevorzugt auch -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NR⁴- oder -CH₂-CH₂-NR⁴- bedeuten.

Über die zuvor genannten Bedeutungen kann Z zusätzlich auch bevorzugt -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -NR⁴-CH₂- oder -NR⁴-CH₂-CH₂- bedeuten.

10 In den zuvor genannten Bedeutungen der Gruppen W und Z kann ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung einer carbocyclischen Gruppe, 15 insbesondere einer Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe, miteinander verbunden sein können. Ferner können jeweils ein oder mehrere C-Atome in den Gruppen W und Z ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

20 Für den Fall, dass die Brücke X eine Carbonylgruppe aufweist, enthalten W und Z vorzugsweise keine -O-Brücke.

R⁴ besitzt in den Definitionen der Gruppen W und/oder Z die zuvor angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise -H, Methyl, Ethyl, Propyl oder iso-Propyl.

25 R¹⁰ besitzt in den Definitionen der Gruppen W und/oder Z die zuvor angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidiny, Amino-ethoxy-, C₁₋₄-Alkyl-amino-ethoxy- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-ethoxy-.

30 In den zuvor genannten Definitionen der Gruppen W und/oder Z können jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

Sind in der Gruppe W und/oder Z ein oder zwei C-Atome mit einem Hydroxy- und/oder C₁₋₃-Alkoxy-Rest substituiert, so ist das substituierte C-Atom vorzugsweise nicht unmittelbar mit einem weiteren Heteroatom benachbart.

- 5 Gemäß einer Ausführungsform weisen erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I Brücken W und Z auf, wobei genau eine oder beide der Brücken W und Z eine Einfachbindung bedeuten.

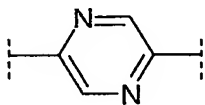
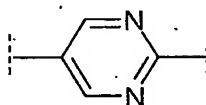
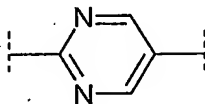
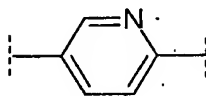
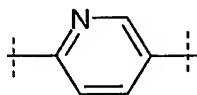
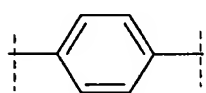
Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe Y ist Aryl oder Heteroaryl.

10

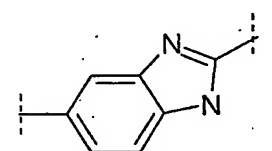
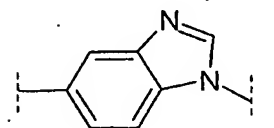
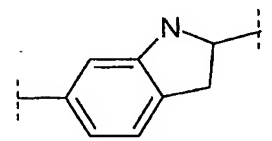
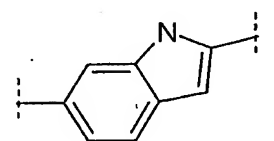
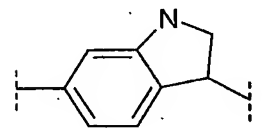
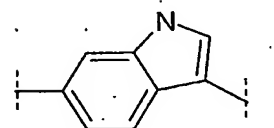
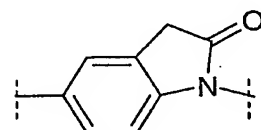
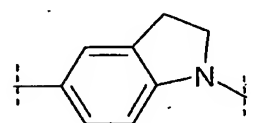
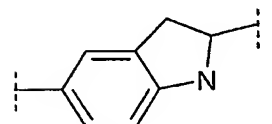
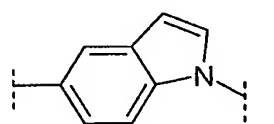
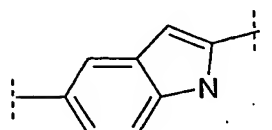
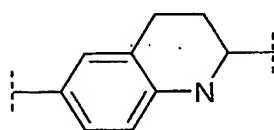
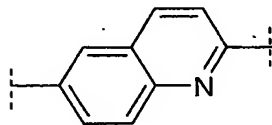
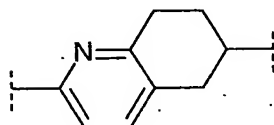
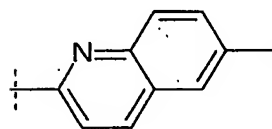
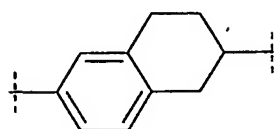
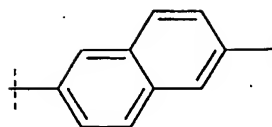
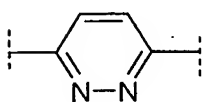
Die Gruppe Y besitzt vorzugsweise eine Bedeutung, die ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Benzothienyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Dihydroindolon-yl, Chinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Isochinolinyl, Tetrahydro-
15 isochinolinyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzfuranyl oder Benzoxazolyl, wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R²⁰, im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R²¹ substituiert sein können. Hierbei kann R¹ mit Y und/oder X mit Y wie zuvor angegeben verbunden sein.

20

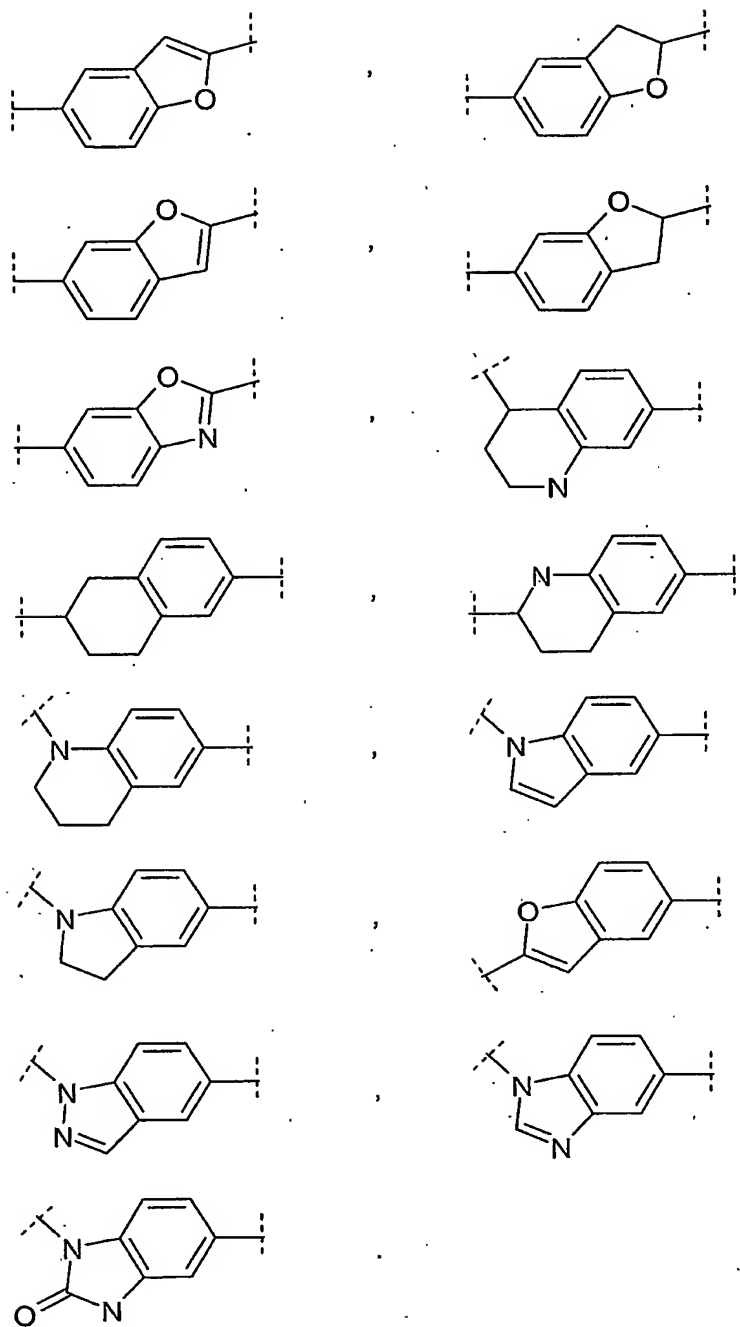
Besonders bevorzugt ist eine Bedeutung der Gruppe Y ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen



- 34 -

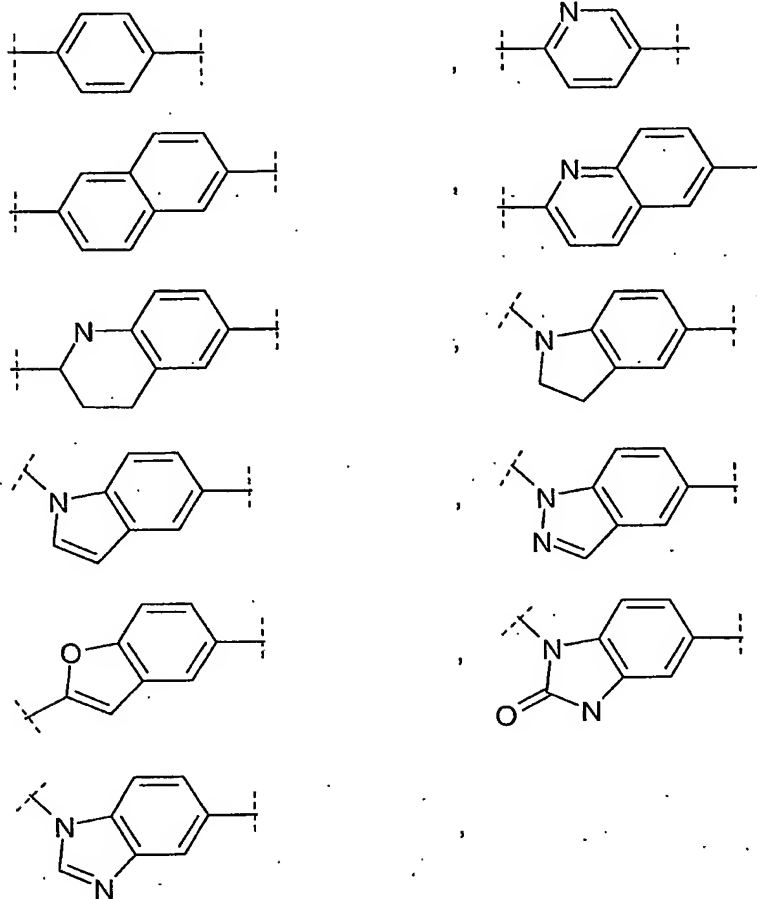


- 35 -



Die vorstehend aufgeführten cyclischen Gruppen können ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein.

Ganz besonders bevorzugt ist Y eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



insbesondere eine 1,4-Phenylen-Gruppe, wobei die aufgeführten Gruppen wie zuvor angegeben substituiert sein können.

5

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe Y sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, -CHO, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkinyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-, -CH=N-OH und -CH=N-O- C_{1-4} -alkyl.

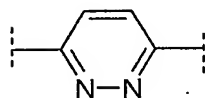
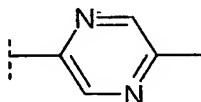
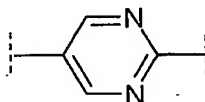
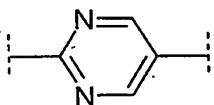
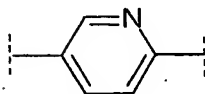
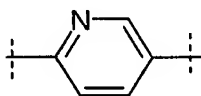
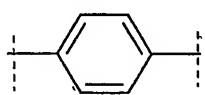
10

Eine bevorzugte Bedeutung der Gruppe A ist Aryl oder Heteroaryl.

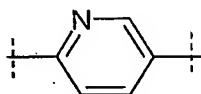
Vorzugsweise ist die Gruppe A ausgewählt aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl, die ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro.

5

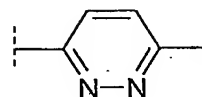
Ganz besonders bevorzugt ist A eine der nachfolgend aufgeführten Gruppen



insbesondere



oder



wobei die aufgeführten Gruppen, wie zuvor angegeben substituiert sein können.

10

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe A sind Fluor, Chlor, Brom, Methoxy und C_{1-3} -Alkyl.

15

Vorzugsweise sind die Gruppen A und/oder Y unsubstituiert oder mit R^{20} , wie angegeben, monosubstituiert. Die Gruppe A ist vorzugsweise unsubstituiert oder einfach fluoriert.

Die Bedeutung der Gruppe B ist gemäß einer ersten Ausführungsform vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der ungesättigten Carbo- und Heterocyclen Phenyl, Thienyl

und Furanyl. Besonders bevorzugt bedeutet die Gruppe B Phenyl. Die Gruppe B in den angegebenen Bedeutungen kann ein- oder mehrfach mit R^{20} , eine Phenylgruppe zusätzlich auch einfach mit Nitro substituiert sein. Vorzugsweise ist die Gruppe B ein-, zwei- oder dreifach, insbesondere ein- oder zweifach substituiert. Im Falle einer

5 Einfachsubstitution ist der Substituent vorzugsweise in para-Position zur Gruppe A.

Besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, C_{1-4} -Alkyl, Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Difluormethyl, Trifluormethyl, Difluormethoxy,

10 Trifluormethoxy, C_{2-4} -Alkyl, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonylamino-, Amino-, C_{1-4} -Alkyl-amino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-amino-carbonyl- und Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-carbonyl-.

Ganz besonders bevorzugte Substituenten R^{20} der Gruppe B sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Fluor, Chlor, Brom, CF_3 , C_{1-3} -Alkyl und C_{1-4} -Alkoxy.

15

Gemäß einer zweiten Ausführungsform ist die Bedeutung der Gruppe B vorzugsweise ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkinyl-,

20

wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können.

In den cyclischen Gruppen gemäß der zuvor angeführten Ausführungsform können ein oder mehrere C-Atomen mit R^{20} substituiert sein:

25

Besonders bevorzugt sind gemäß dieser Ausführungsform die Gruppen C_{3-6} -Alkyl, C_{3-6} -Alkenyl, C_{3-6} -Alkyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cyclopentyl- C_{1-3} -alkyl-, Cyclopentenyl- C_{1-3} -alkyl-, Cyclohexyl- C_{1-3} -alkyl-, Cyclohexenyl- C_{1-3} -alkyl-, Cycloheptyl- C_{1-3} -alkyl-, Cycloheptenyl-

30

C_{1-3} -alkyl-, wobei ein oder mehrere C-Atome in den zuvor für B genannten Gruppen ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können.

R^4 und/oder R^5 weisen eine der für R^{17} , vorzugsweise für R^{16} , angegebenen Bedeutungen auf. Besonders bevorzugte Bedeutungen von R^4 und/oder R^5 sind H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl.

- 5 Ist R^{11} eine C_{2-6} -Alkenyl- oder C_{2-6} -Alkinyl-Gruppe, so sind die Bedeutungen $-CH=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$ sowie $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$ bevorzugt.

- Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{20} sind Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, C_{3-7} -Cycloalkyl und C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-3} -alkyl, wobei C-Atome ein- oder
10 mehrfach mit Fluor und einfach mit Cl oder Br substituiert sein können. Besonders bevorzugt bedeutet R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy.

- 15 Bevorzugte Bedeutungen der Gruppe R^{21} sind C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-3}$ -alkyl, $-SO_2-N(C_{1-3}-alkyl)_2$ und Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-sulfonyl-.

- Cy bedeutet vorzugsweise eine C_{3-7} -Cycloalkyl-, insbesondere eine C_{5-7} -Cycloalkyl-
20 Gruppe, eine C_{5-7} -Cycloalkenyl-Gruppe, Aryl oder Heteroaryl, wobei Aryl oder Heteroaryl vorzugsweise ein monocyclisches oder kondensiert bicyclisches Ringsystem darstellt, und wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können.

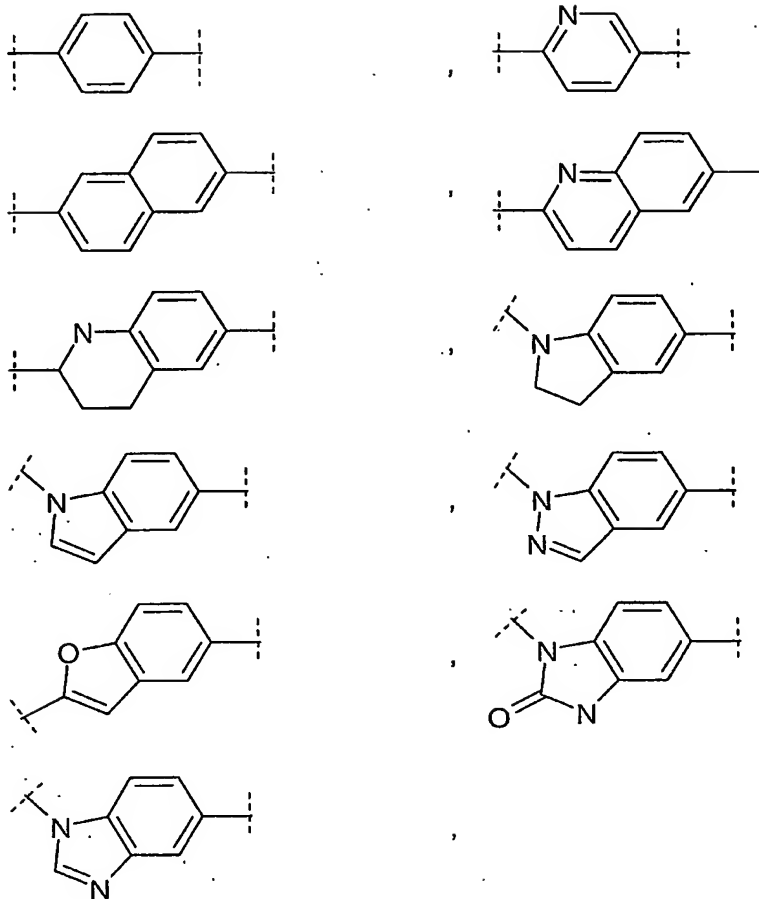
25

Diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind bevorzugt, in denen eine oder mehrere der Gruppen, Reste, Substituenten und/oder Indizes eine der zuvor als bevorzugt angegebenen Bedeutungen aufweisen.

- 30 Insbesondere sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen

Y eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen aufweist, besonders bevorzugt eine Gruppe ausgewählt aus

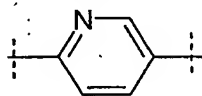
- 40 -



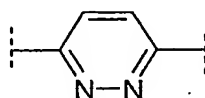
bedeutet, und/oder,

A eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen aufweist, besonders bevorzugt

5



oder



, bedeutet, und/oder

B eine der zuvor als bevorzugt genannten Bedeutungen, besonders bevorzugt Phenyl, aufweist,

10

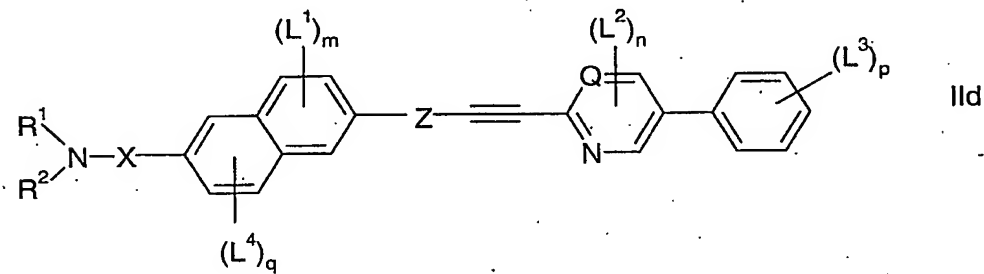
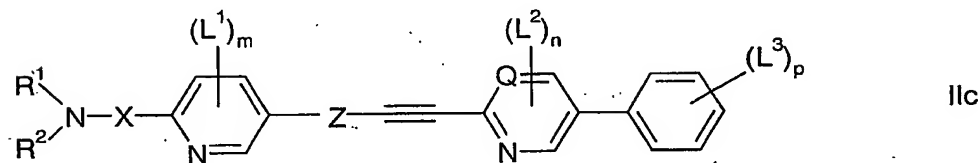
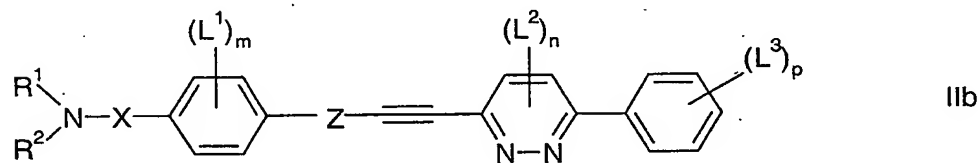
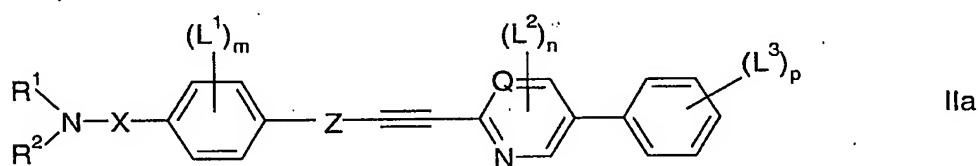
wobei A, B und/oder Y ein- oder zweifach, B auch dreifach, an ein oder mehreren C-

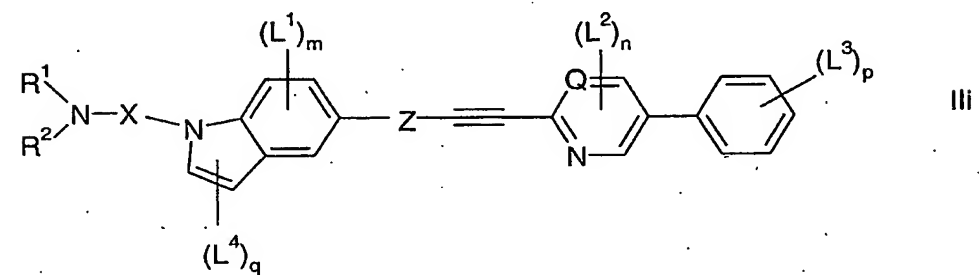
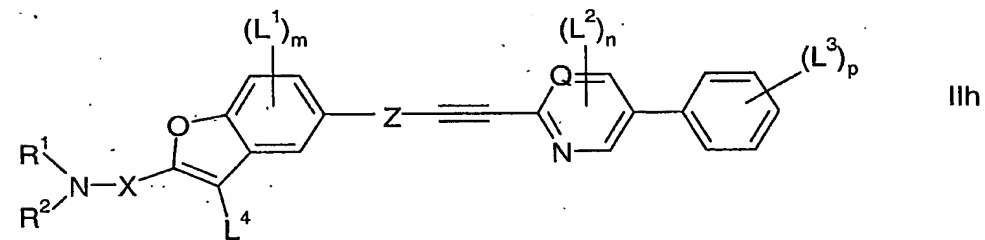
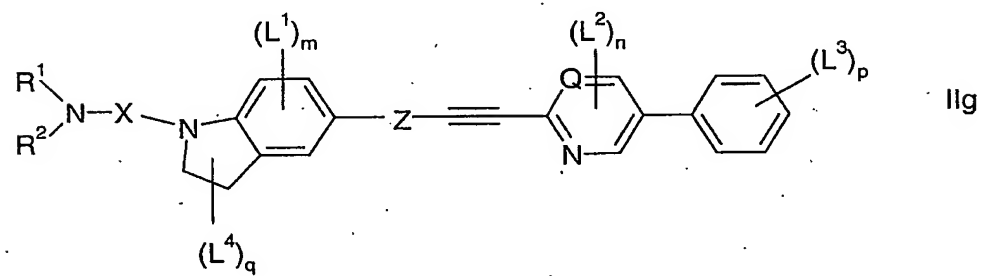
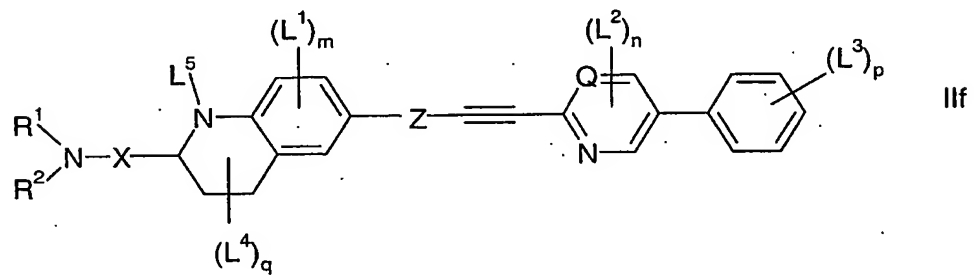
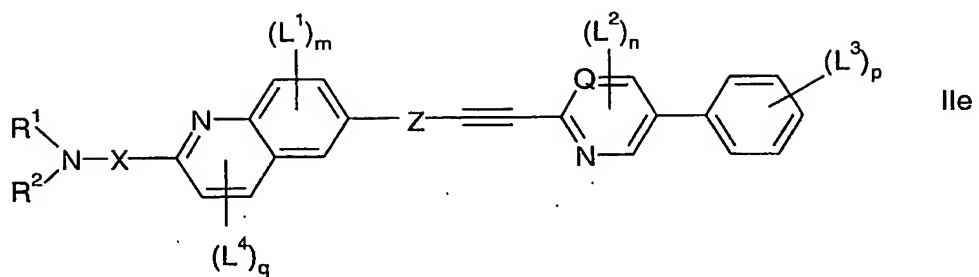
Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können.

- 5 Ganz besonders sind diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt, in denen A, B, X, Y, Z, R^1 , R^2 und W unabhängig voneinander die vorstehend genannten bevorzugten Bedeutungen aufweisen.

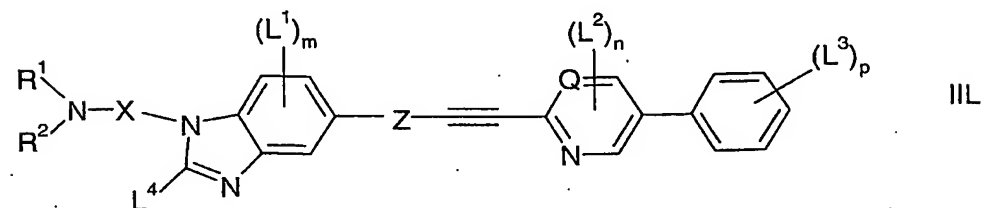
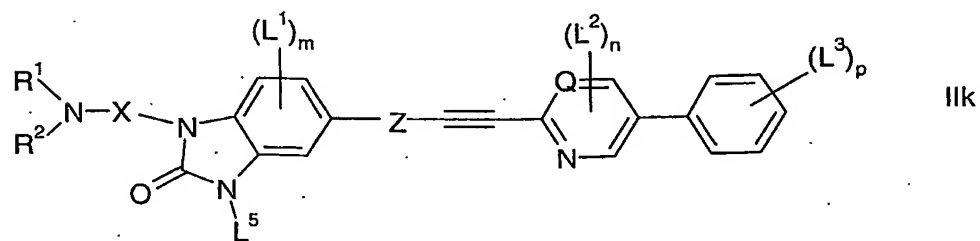
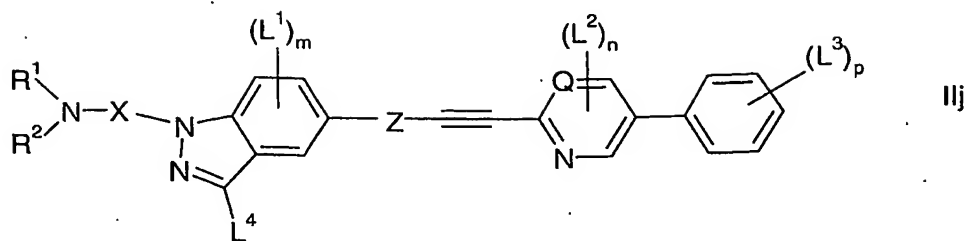
Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen werden daher mit einer der allgemeinen Formeln IIa bis IIId

10





- 43 -



beschrieben werden, in der

5 R^1 , R^2 , X und Z die zuvor genannten Bedeutungen besitzen und

Q -CH- oder N, vorzugsweise -CH-, bedeutet und

10 L^1 , L^2 ,
 L^3 , L^4 H oder eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen besitzen, und

L^5 H oder eine der für R^{21} angegebenen Bedeutungen besitzt, und

15 m, n,
 p, q unabhängig voneinander die Werte 0, 1 oder 2, p auch den Wert 3,
 bedeuten.

Eine Gruppe ganz besonders bevorzugter Verbindungen kann durch die Formel IIa beschrieben werden, in der die Gruppe Q -CH- bedeutet.

- 5 Vorzugsweise, insbesondere in den Formeln IIa bis IIL, besitzen die zuvor genannten Gruppen folgende Bedeutungen:

X -CH₂-, -CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-,

- 10 in den Formeln IIa bis IIe auch -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NR⁴- oder 1,3-Pyrrolidinylen, wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist,

- 15 wobei in den zuvor angeführten Bedeutungen eine oder zwei -CH₂-Gruppen mit ein oder zwei Methyl-Gruppen substituiert sein können,

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

20

Z eine Einfachbindung oder eine Brücke ausgewählt aus der Gruppe -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, Cyclopropylen, -CH₂-CH(R¹⁰)- und -CH(R¹⁰)-CH₂-, -O-CH₂- oder -NR⁴-CH₂-.

- 25 In den zuvor angeführten Bedeutungen für X und Z kann jeweils ein C-Atom mit einem Hydroxy-, ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₄-Alkyl-Resten substituiert sein, wobei die Alkyl-Reste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können.
- 30 Darüber hinaus können in den Gruppen X und Z jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein.

R⁴ besitzt in den Definitionen der Gruppen X und Z die zuvor angegebenen

Bedeutungen, vorzugsweise -H, Methyl, Ethyl, Propyl oder iso-Propyl.

R¹⁰ besitzt in den Definitionen der Gruppen X und Z die zuvor angegebenen Bedeutungen, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidiny, Amino-ethoxy, C₁₋₄-Alkyl-amino-ethoxy oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-ethoxy.

Ganz besonders bevorzugt bedeuten

X -CH₂-, -CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂-,

in den Formeln IIa bis IIe auch -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-,
-CH(CH₃)-CH₂-O- oder -CH₂-CH(CH₃)-O-, und/oder

Z eine Einfachbindung, -CH₂-, -CH₂-CH₂- oder -O-CH₂-, insbesondere eine Einfachbindung oder -CH₂-CH₂- und/oder

L¹, L²,

L³, L⁴,

unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, OH, Cyano, C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkynyl, C₁₋₄-Alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- oder Nitro, mit der Maßgabe, dass ein Phenyl nur einfach mit Nitro substituiert sein kann, und/oder

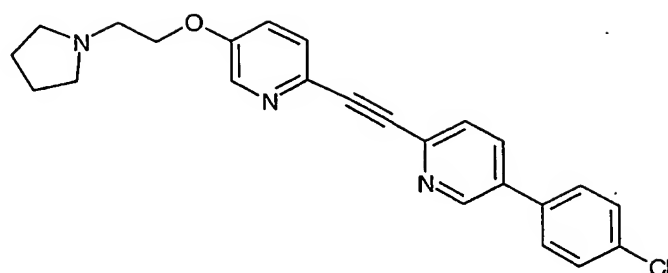
L¹ zusätzlich auch -CH=N-OH oder -CH=N-O-C₁₋₄-alkyl,

m, n, q 0 oder 1 und/oder

p 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2.

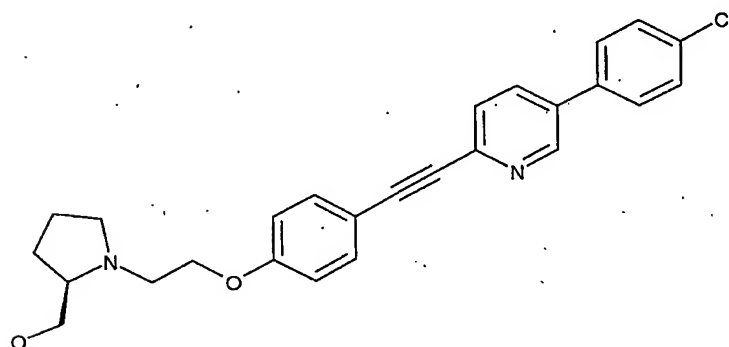
Besonders bevorzugt sind die folgenden Einzelverbindungen:

(1)



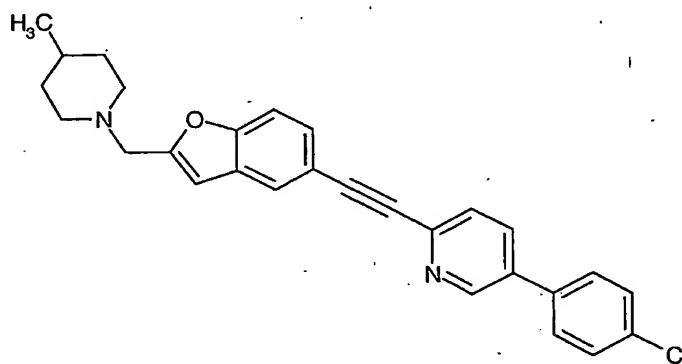
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)- pyrid-2-yl-ethynyl]-pyridin

(2)



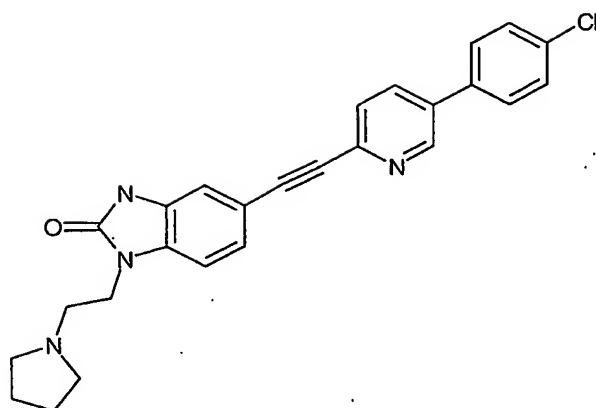
[(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

(3)



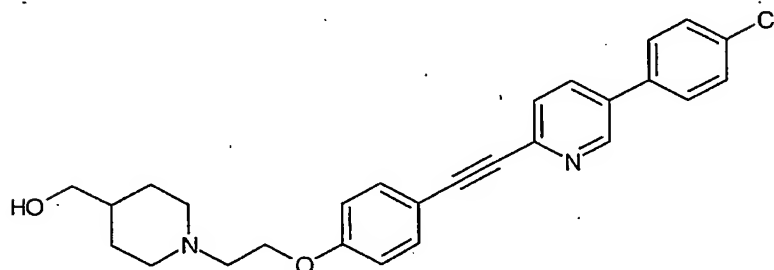
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzofuran-5-ylethynyl]-pyridin

(4)



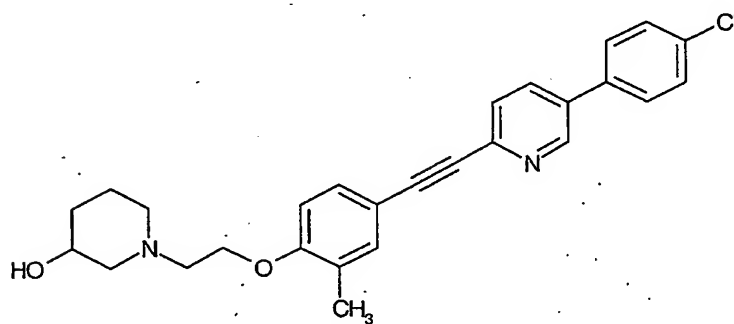
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

(5)



[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol

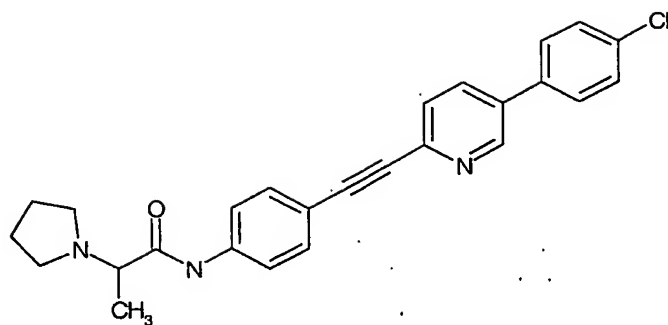
(6)



1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-ol

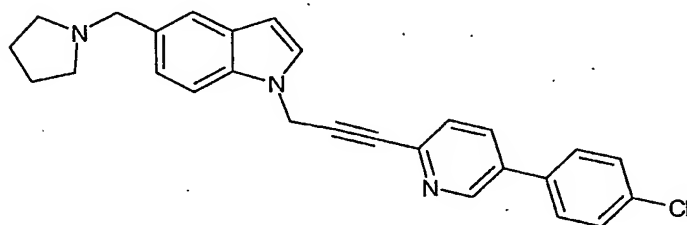
- 48 -

(7)



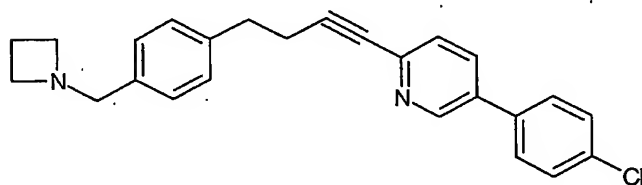
N-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

(8)



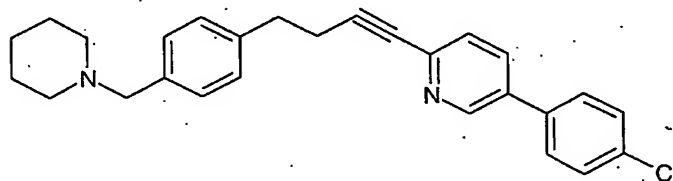
1-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-ynyl}-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol

(9)

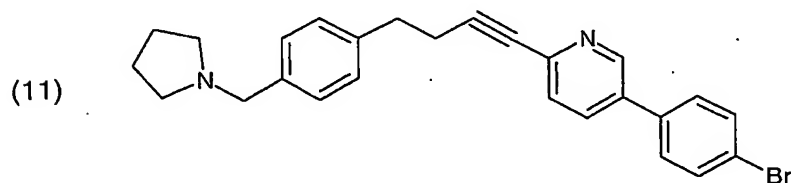


2-[4-(4-Azetidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

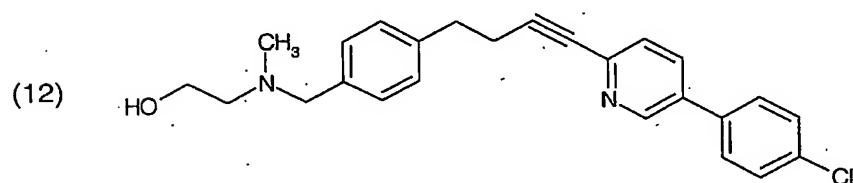
(10)



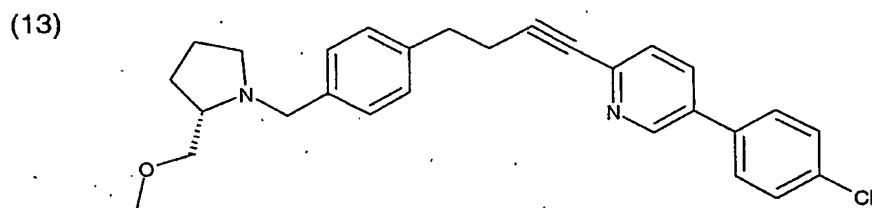
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin



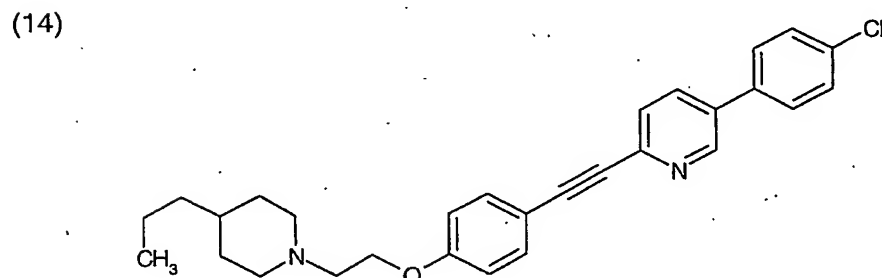
5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin



2-[(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-amino]-ethanol



5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[4-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-ynyl]-pyridin

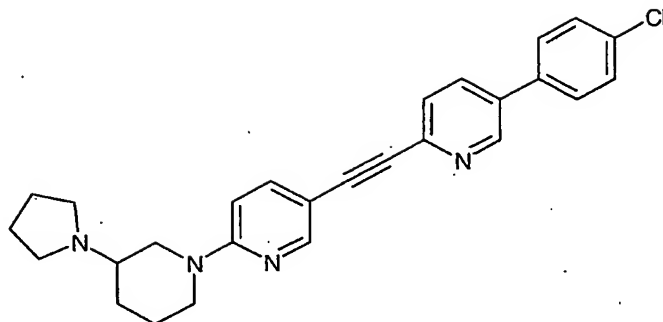


5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(4-propyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl]-

- 50 -

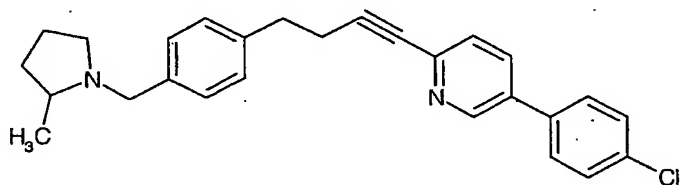
pyridin

(15)



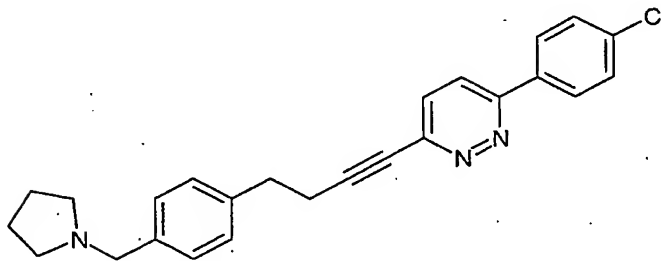
5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl

(16)



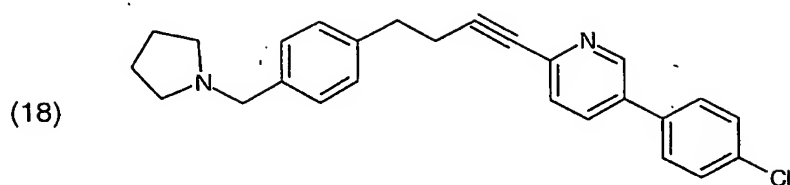
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-ynyl}-pyridin

(17)

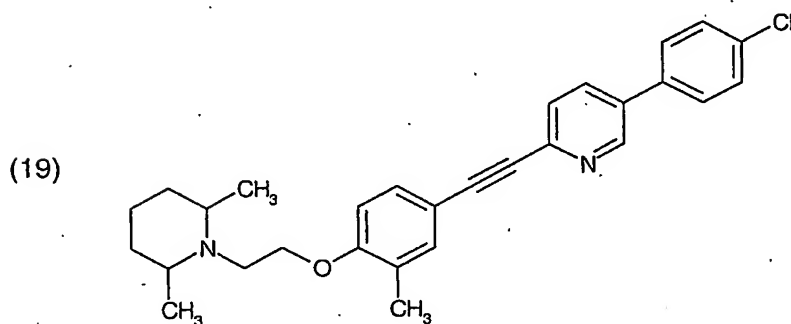


3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridazin

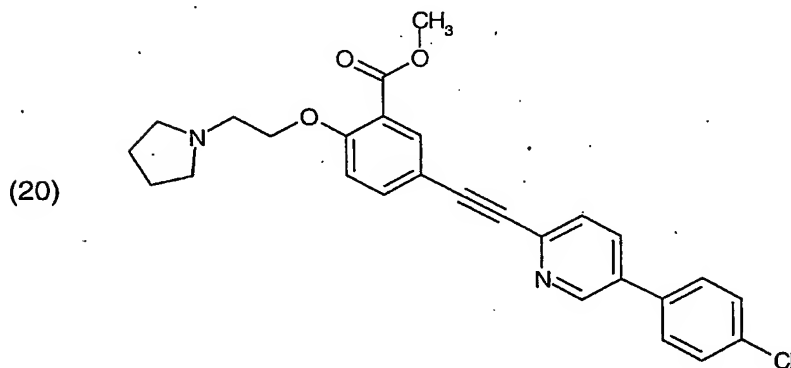
- 51 -



5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin



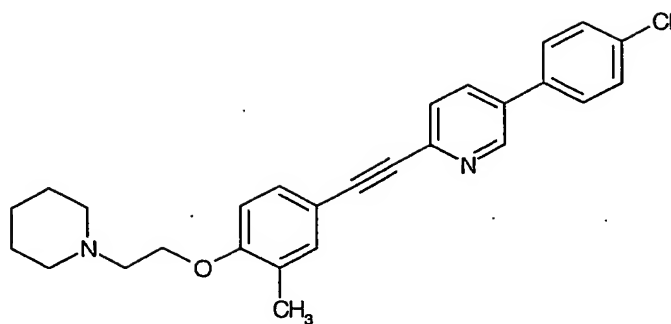
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin



5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

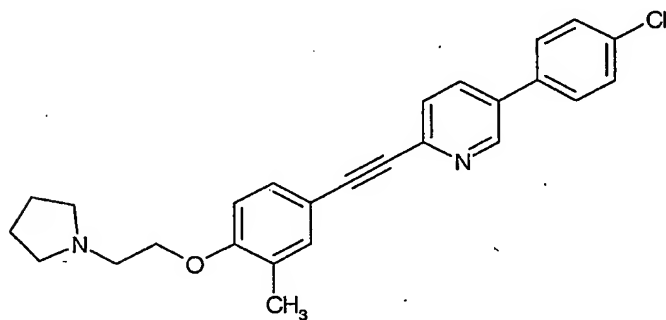
- 52 -

(21)



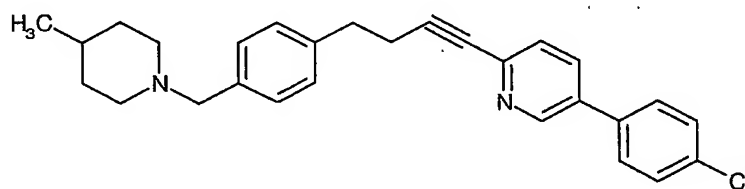
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(22)

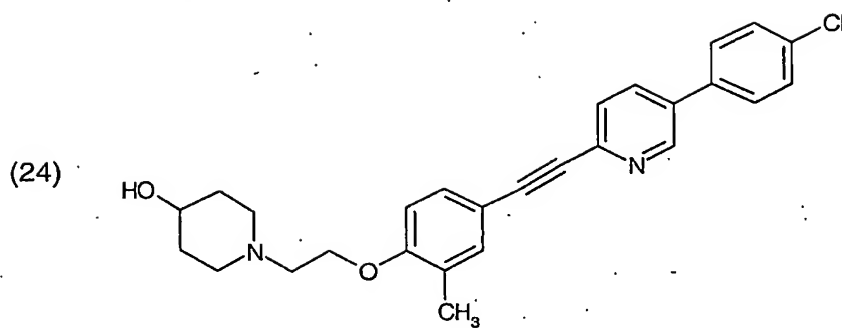


5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

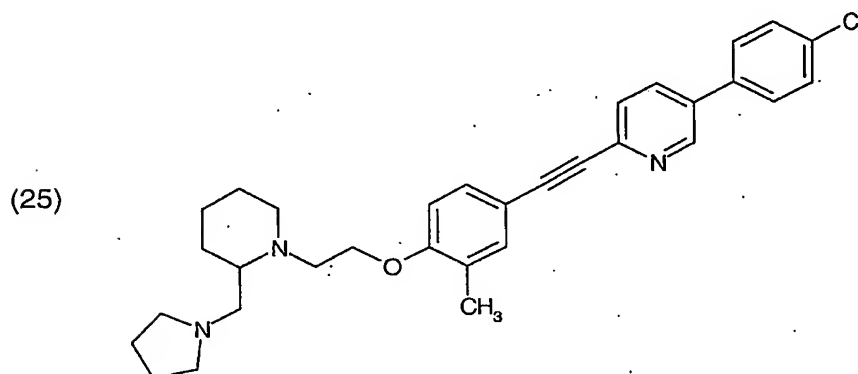
(23)



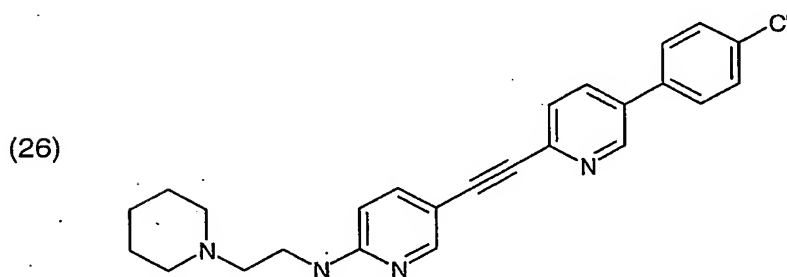
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-ynyl}-pyridin



1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ol

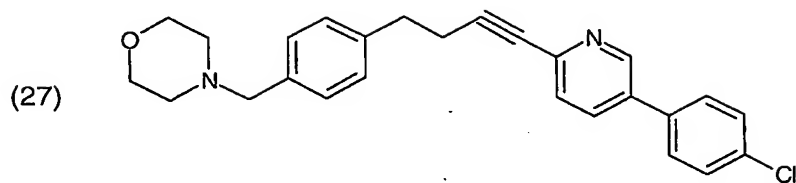


5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

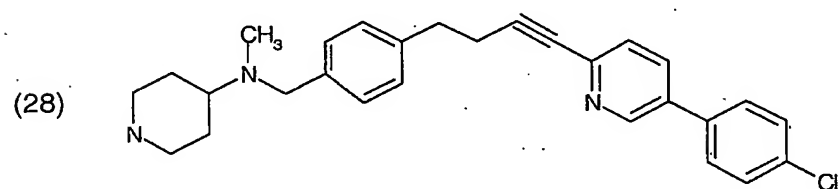


{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-ylethyl)-amin

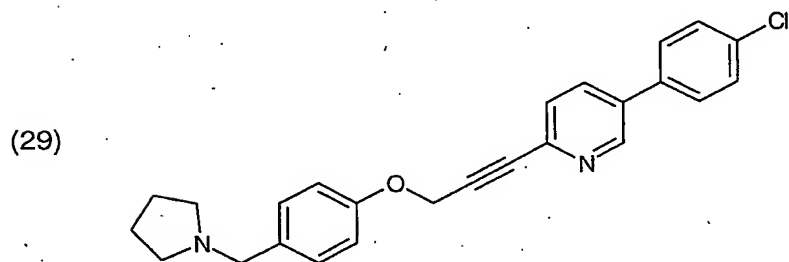
- 54 -



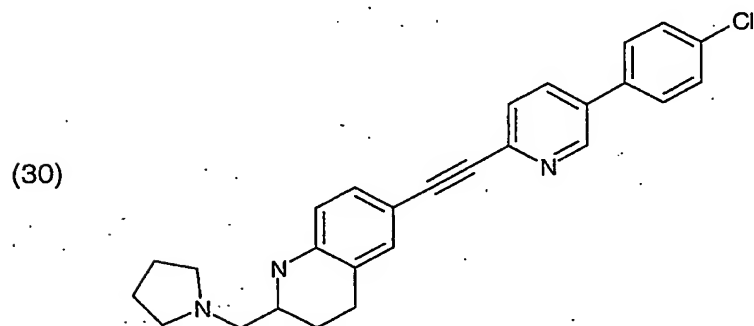
4-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-morpholin



(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-piperidin-4-yl-amin

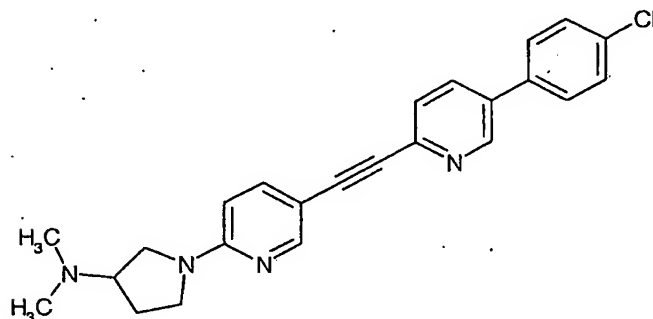


5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-pyridin



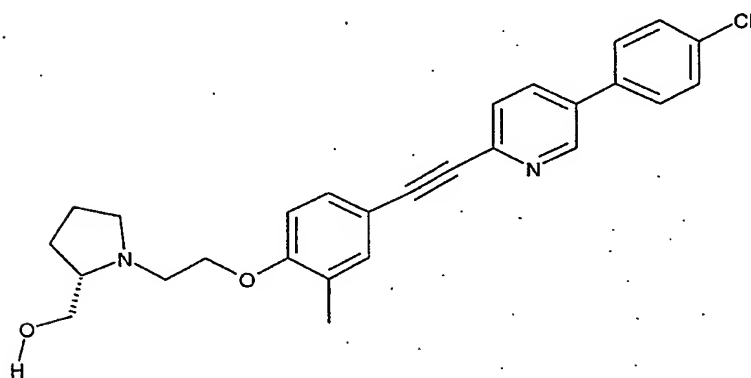
6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

(31)



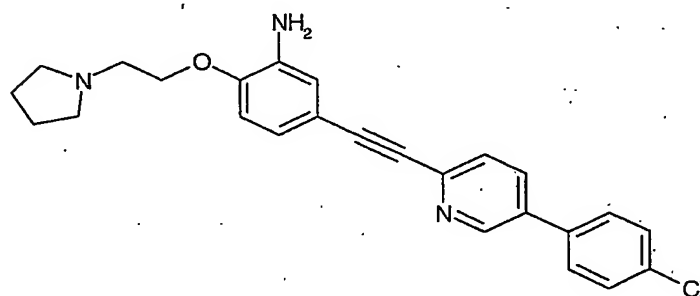
(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin

(32)

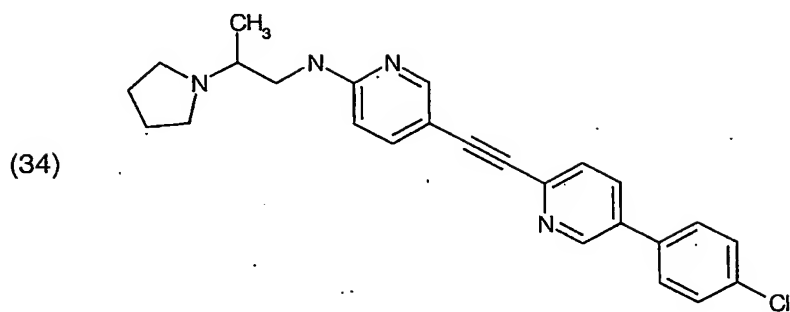


[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

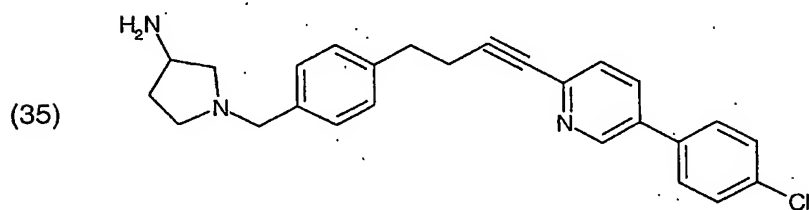
(33)



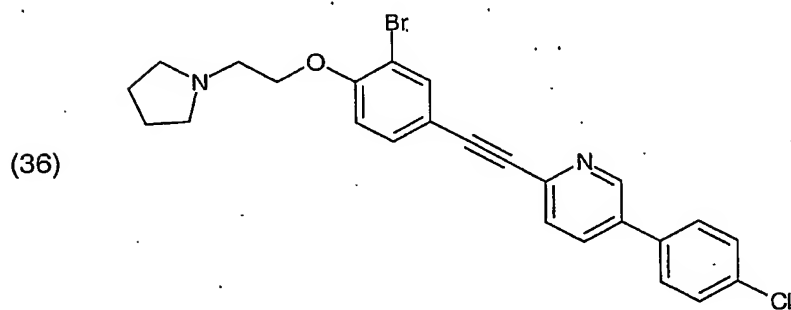
phenylamin



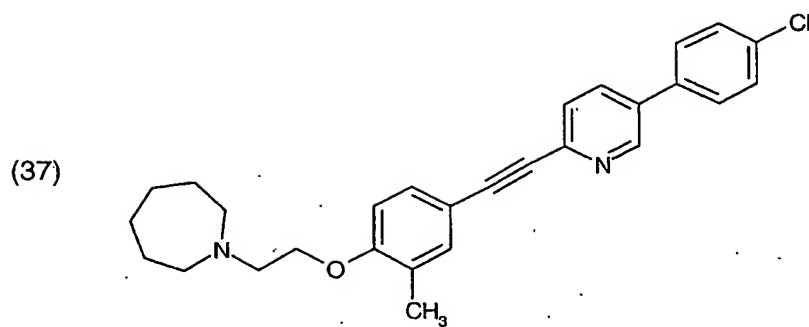
{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin



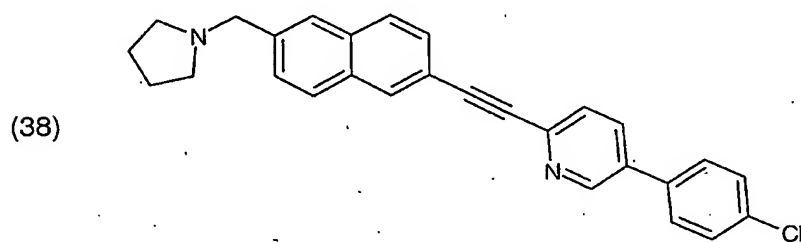
1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-ylamin



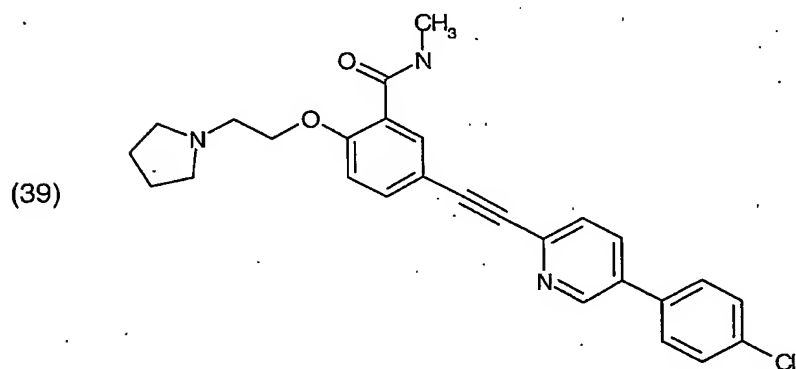
2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin



1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-azepan

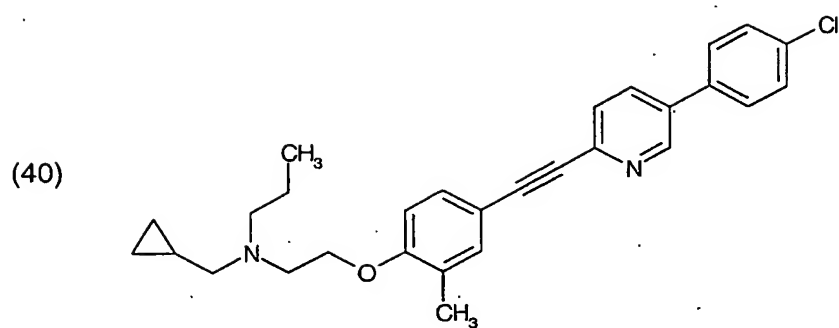


5-(4-Chlor-phenyl)-2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-naphthalen-2-ylethynyl)-pyridin

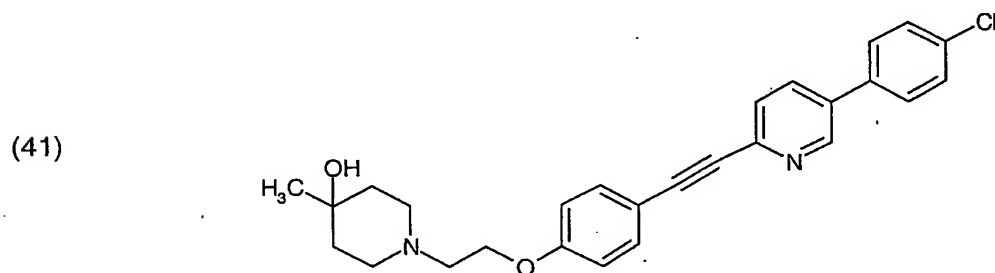


5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-N-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzamid

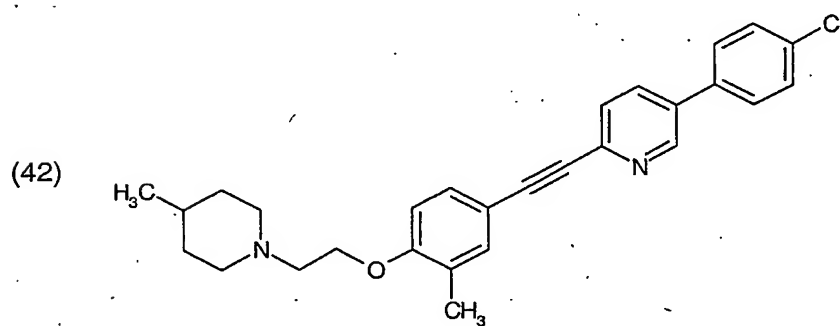
- 58 -



(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-
cyclopropylmethyl-propyl-amin



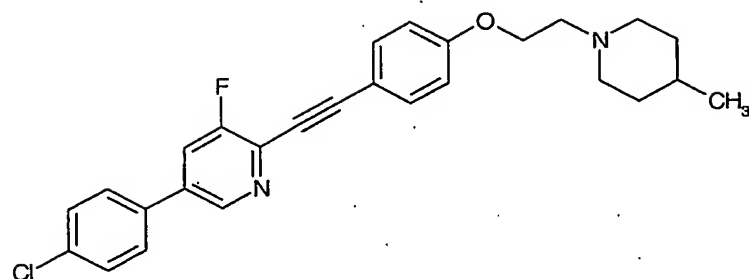
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-
piperidin-4-ol



5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-
phenylethynyl}-pyridin

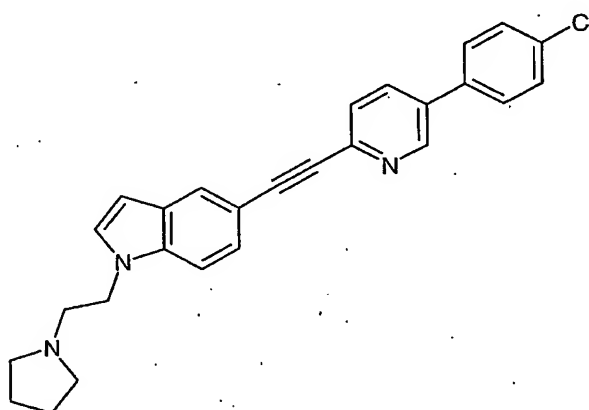
- 59 -

(43)



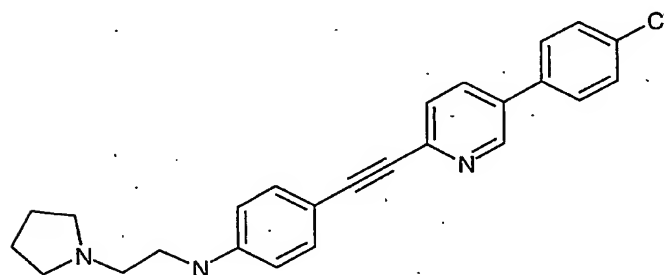
5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

(44)



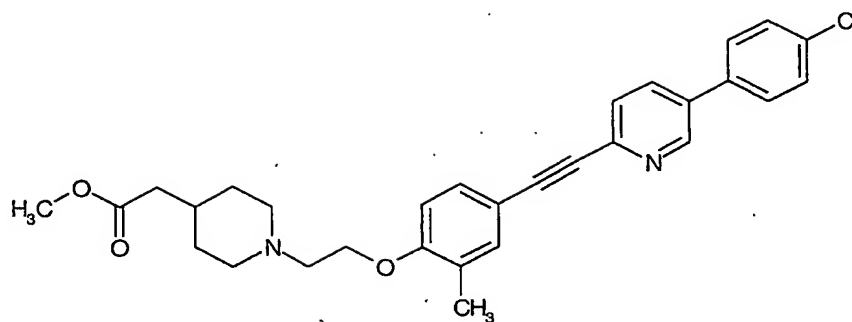
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol

(45)



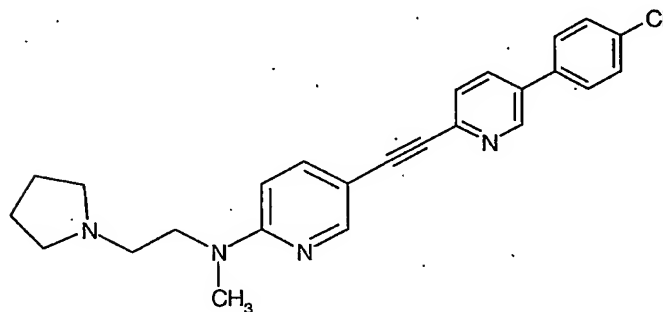
{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

(46)



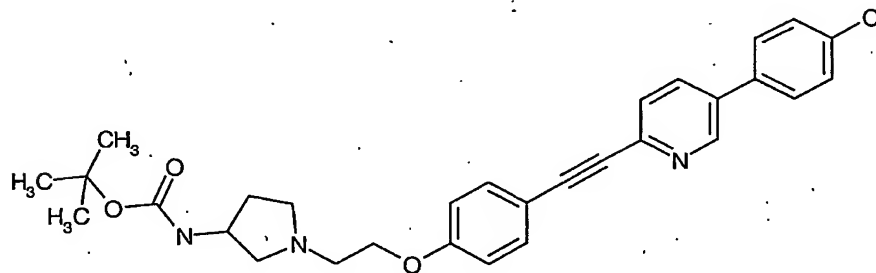
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-essigsäuremethylester

(47)



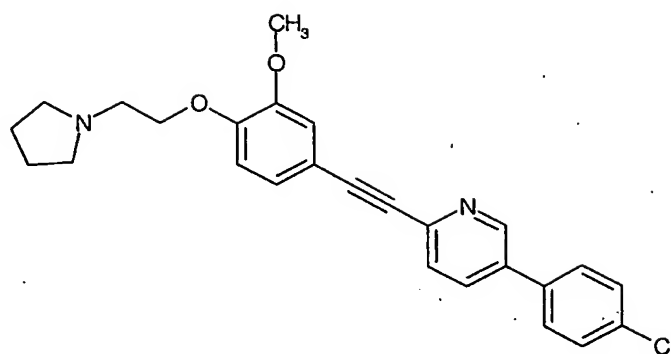
{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

(48)



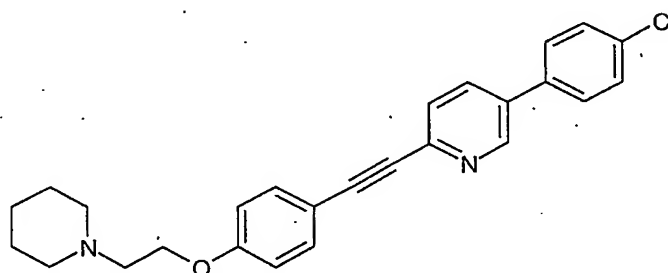
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester

(49)



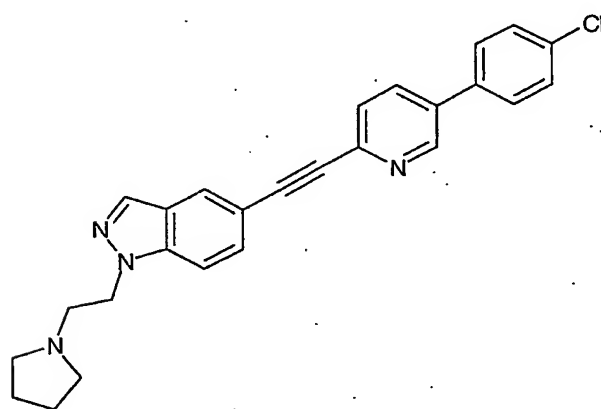
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(50)



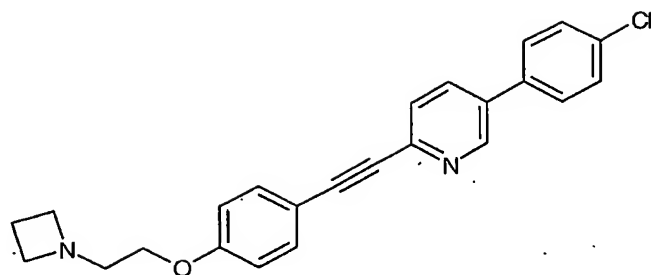
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(51)



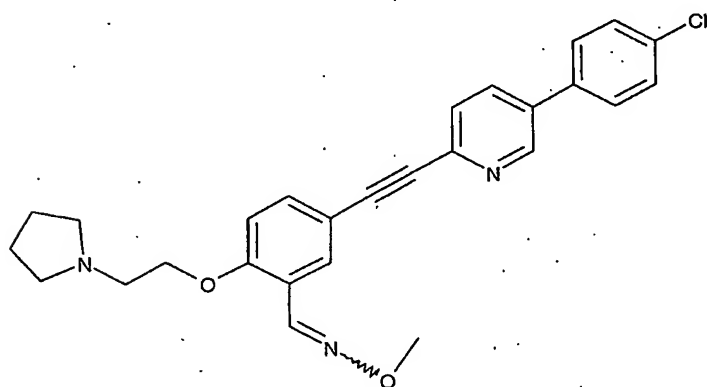
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indazol

(52)



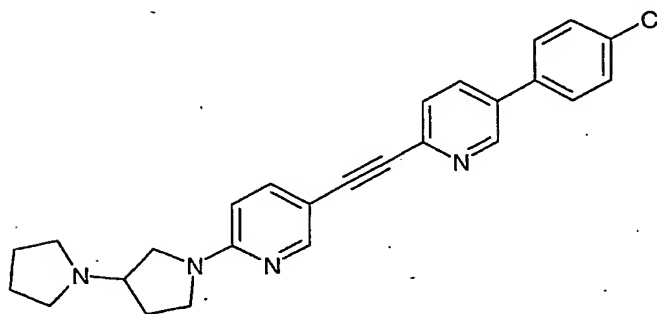
2-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

(53)



5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd O-methyl-oxim

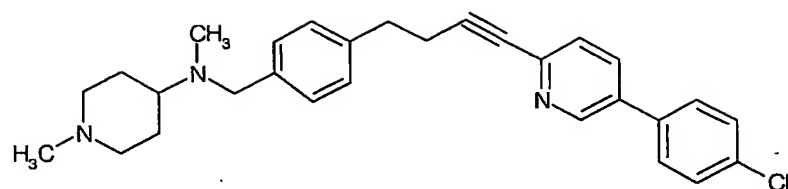
(54)



1'-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl]-[1,3']bipyrrolidinyl

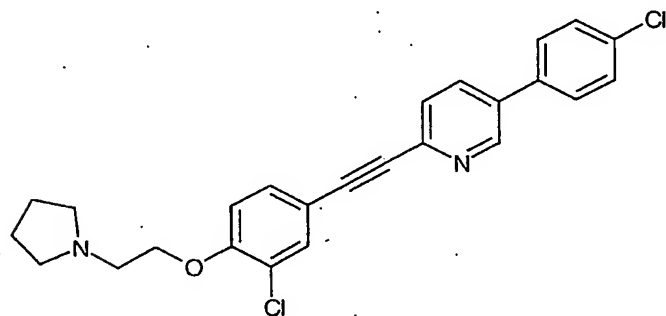
- 63 -

(55)



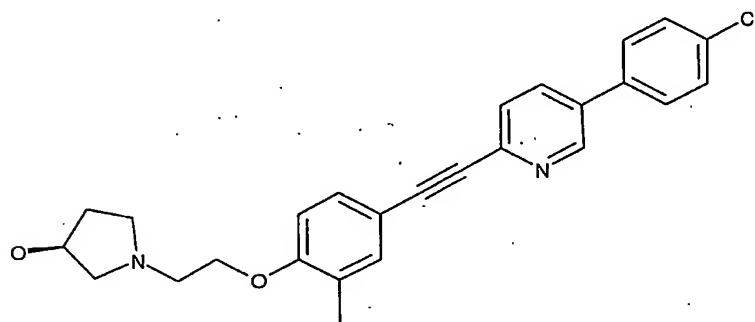
(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin

(56)



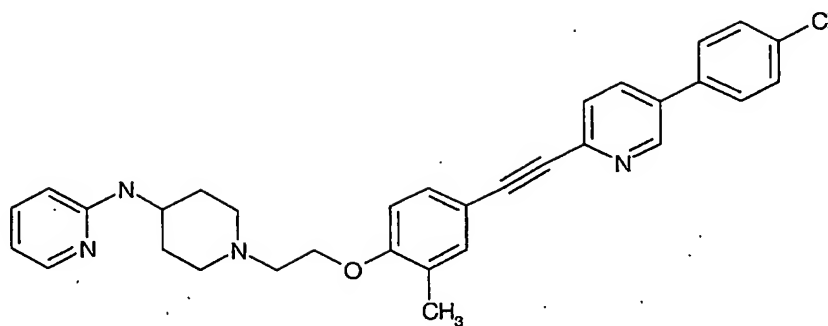
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(57)



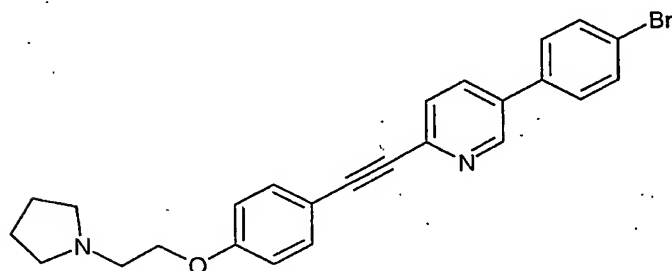
(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(58)



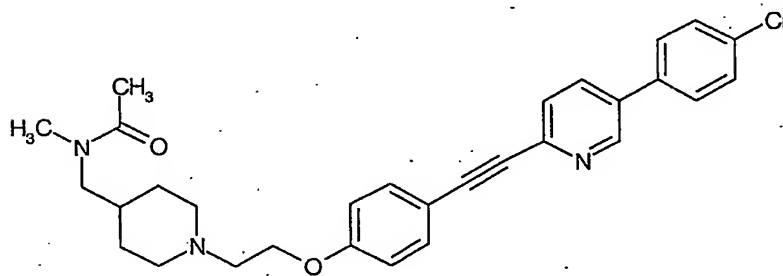
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-pyridin-2-yl-amin

(59)



5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

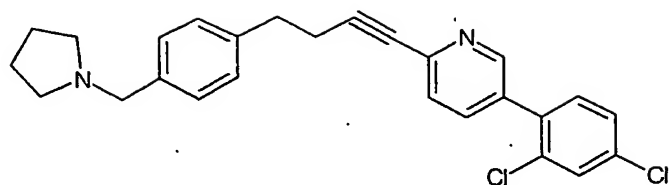
(60)



N-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-N-methyl-acetamid

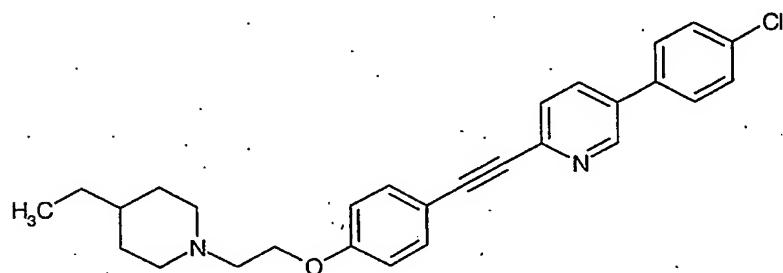
- 65 -

(61)



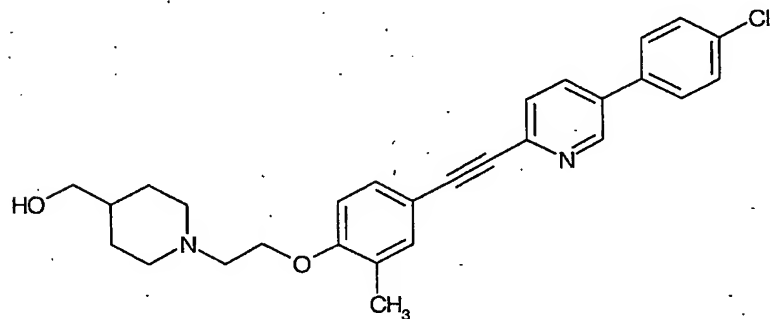
5-(2,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

(62)



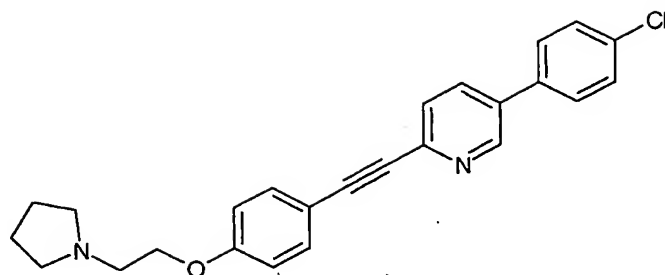
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(4-ethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl]-pyridin

(63)



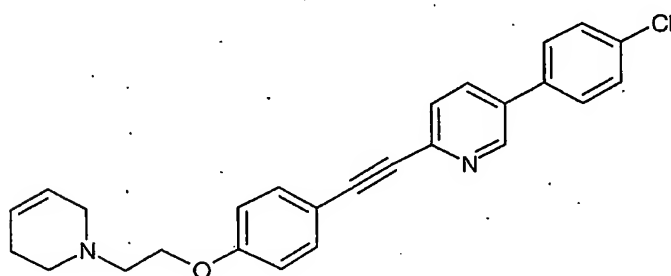
[1-(2-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy]-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol

(64)



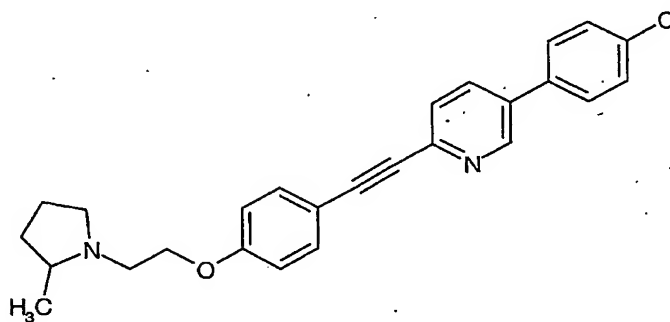
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(65)



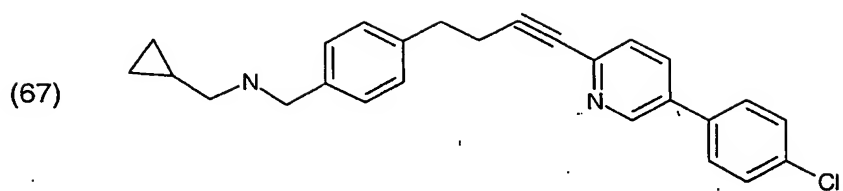
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl]-pyridin

(66)

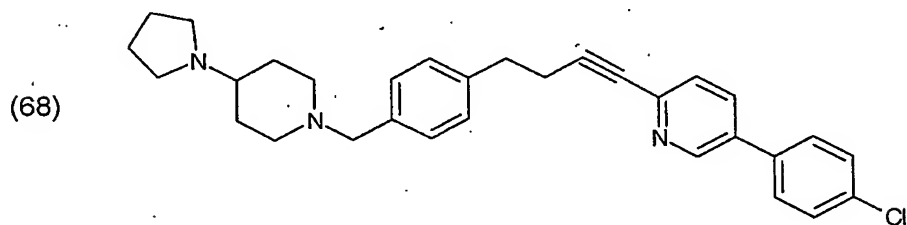


5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl]-pyridin

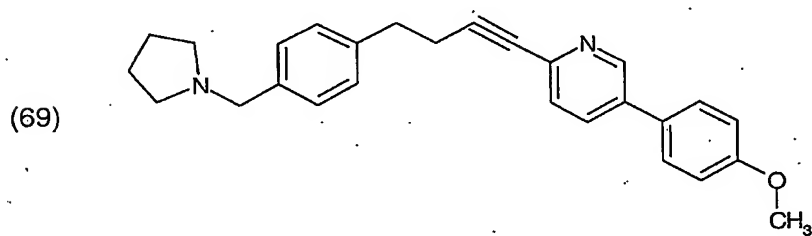
- 67 -



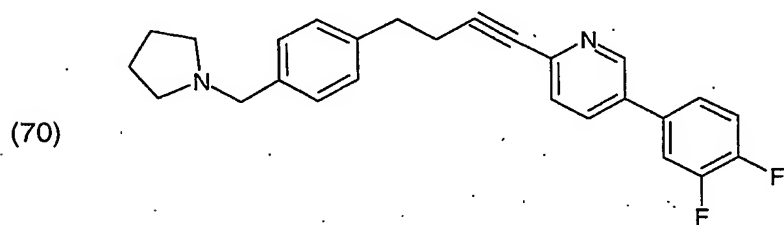
(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-
cyclopropylmethyl-amin



5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-
but-1-ynyl}-pyridin



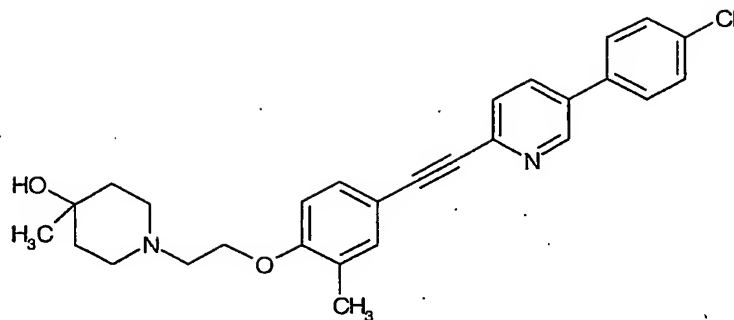
5-(4-Methoxy-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-
pyridin



5-(3,4-Difluor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-

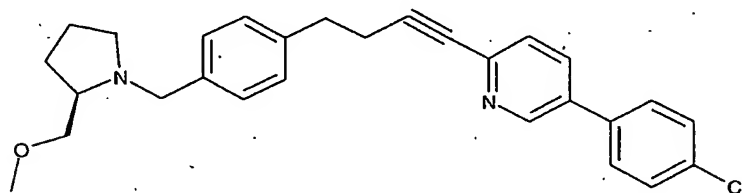
pyridin

(71)



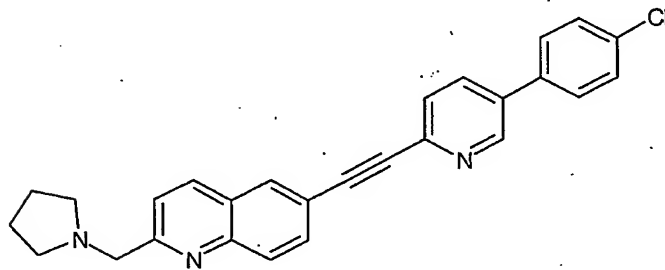
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-
4-methyl-piperidin-4-ol

(72)

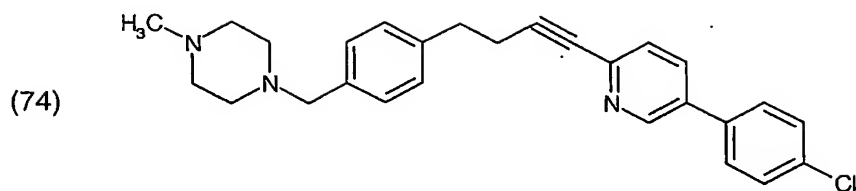


5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-((R)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-
phenyl]-but-1-ynyl}-pyridin

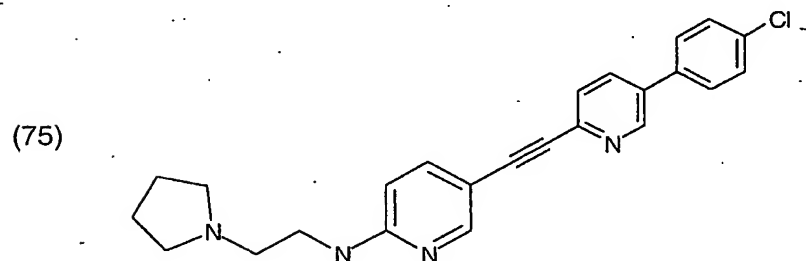
(73)



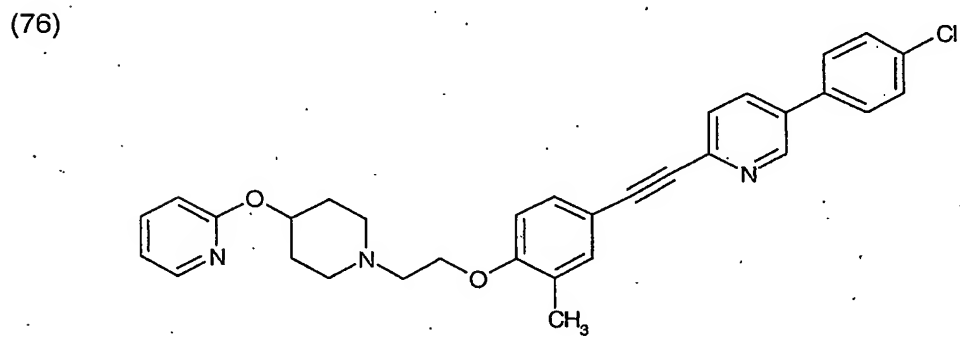
6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin



1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-4-methyl-piperazin



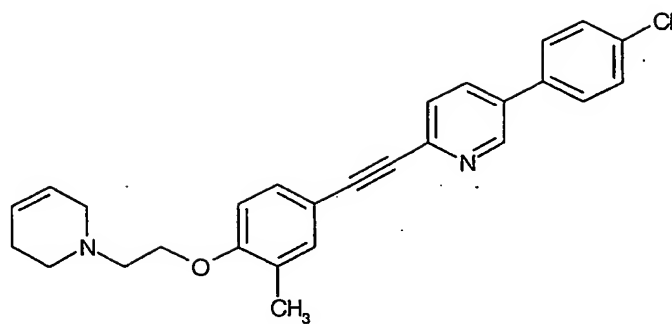
{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin



5-(4-Chlor-phenyl)-2-(3-methyl-4-{2-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-phenylethynyl)-pyridin

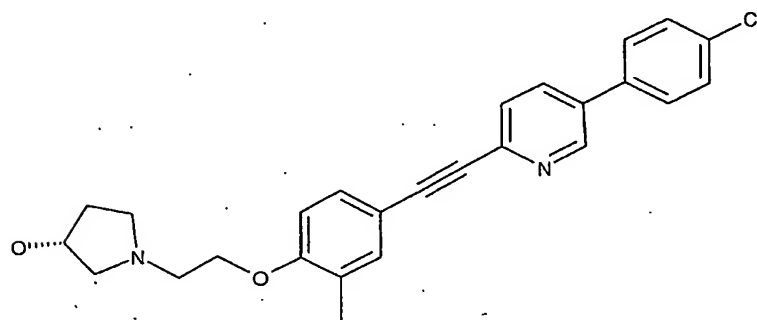
- 70 -

(77)



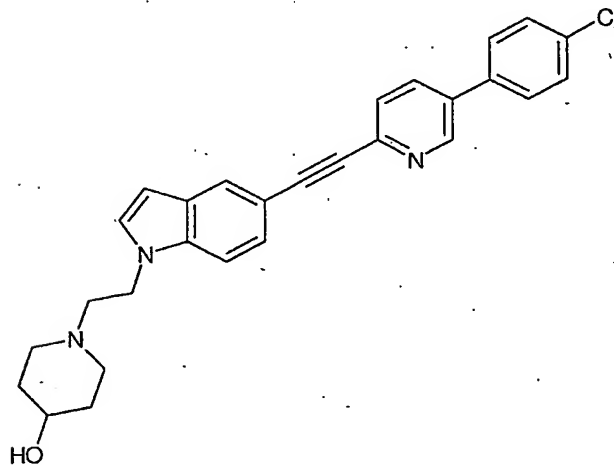
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin

(78)



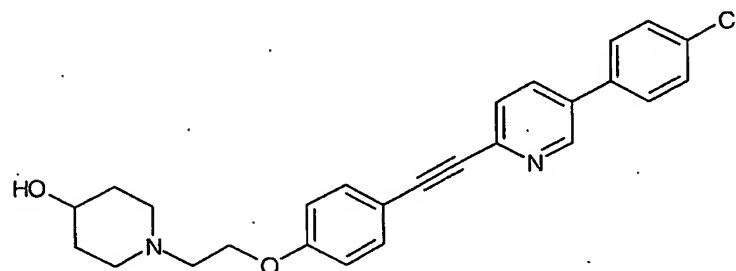
(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(79)



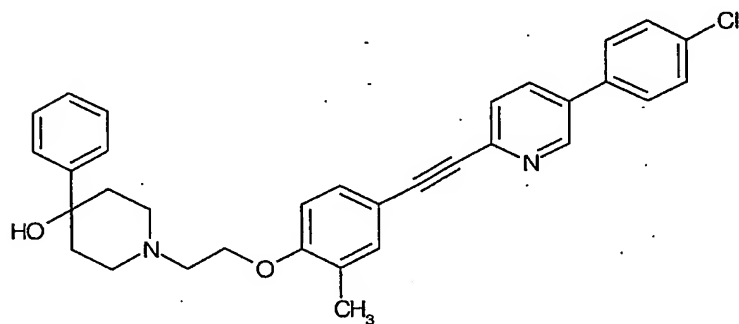
1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-piperidin-4-ol

(80)



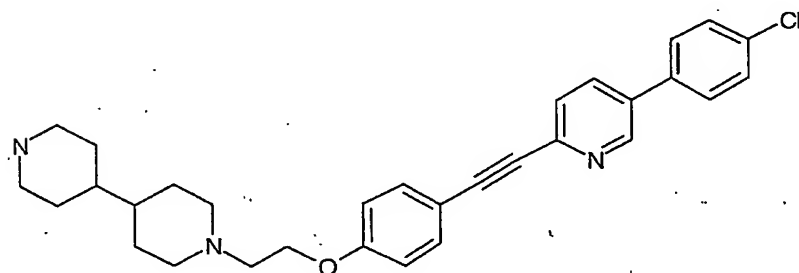
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ol

(81)



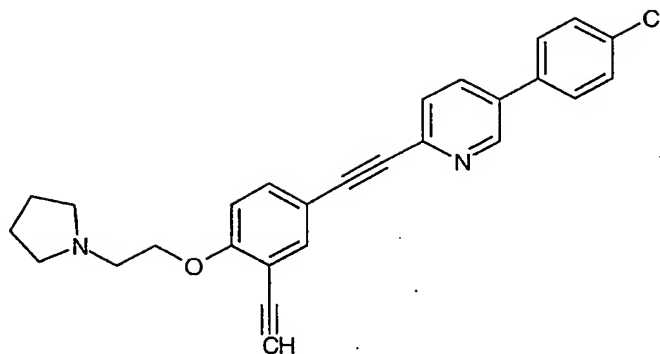
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-phenyl-piperidin-4-ol

(82)



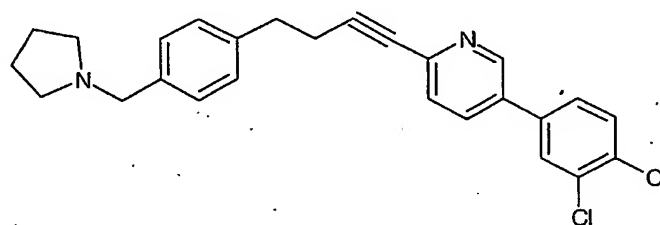
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-[4,4']bipiperidiny

(83)



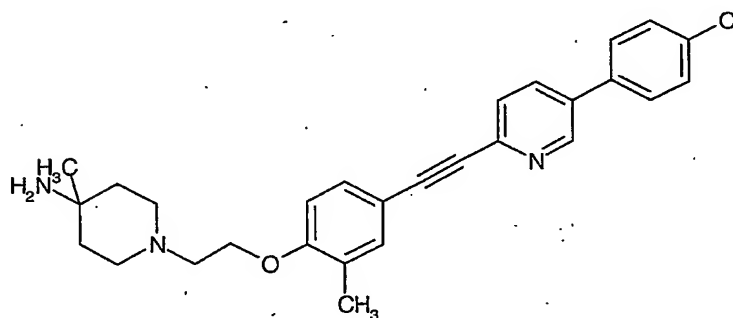
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethynyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(84)



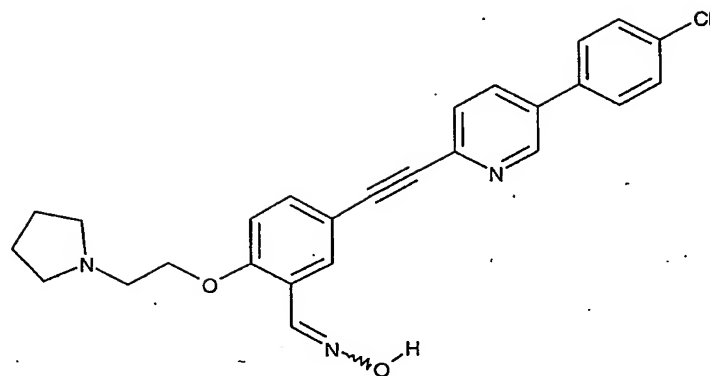
5-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

(85)



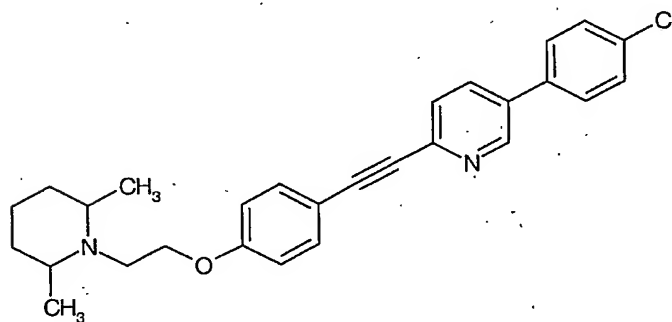
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ylamin

(86)



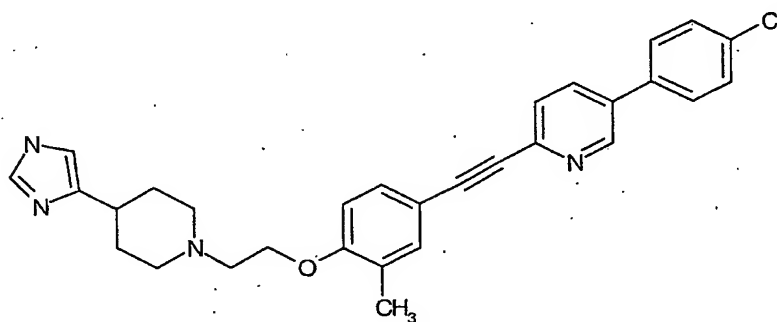
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd-oxim

(87)



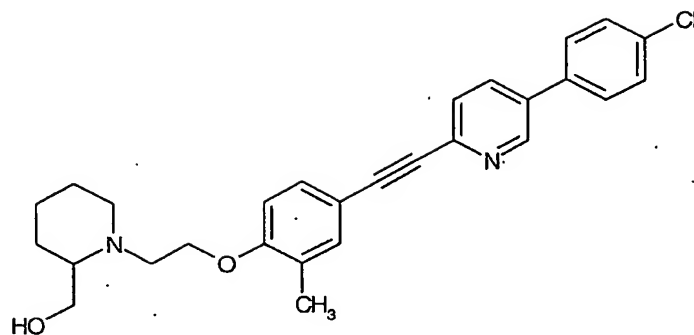
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

(88)



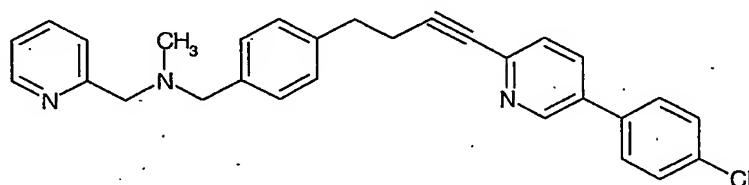
5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-{2-[4-(1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-3-methyl-phenylethynyl)-pyridin

(89)



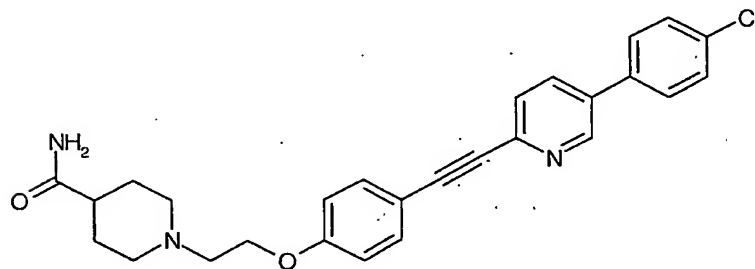
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-2-yl]-methanol

(90)



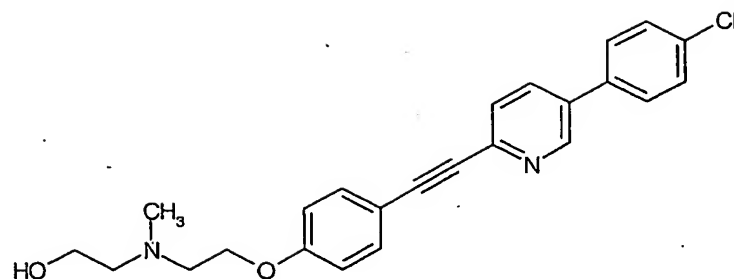
(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-pyridin-2-ylmethyl-amin

(91)



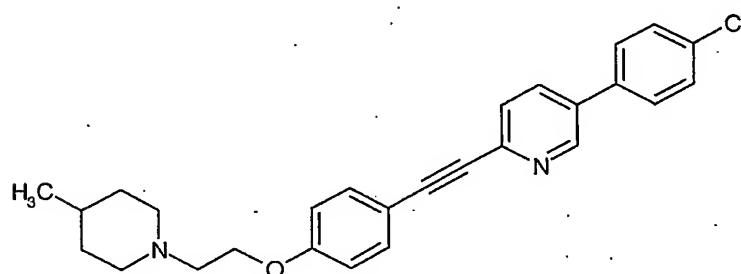
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäureamid

(92)



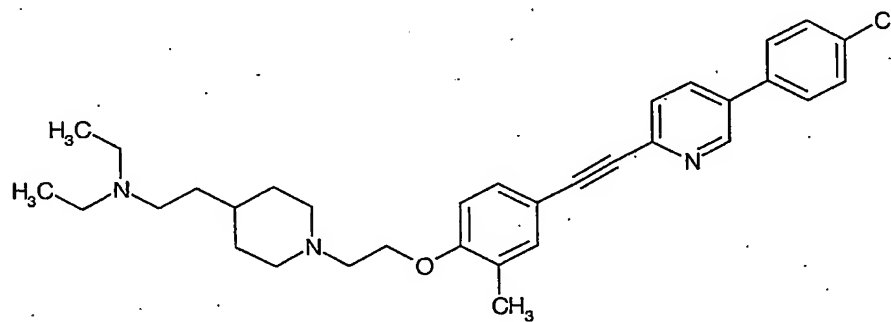
2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-methyl-amino]-ethanol

(93)



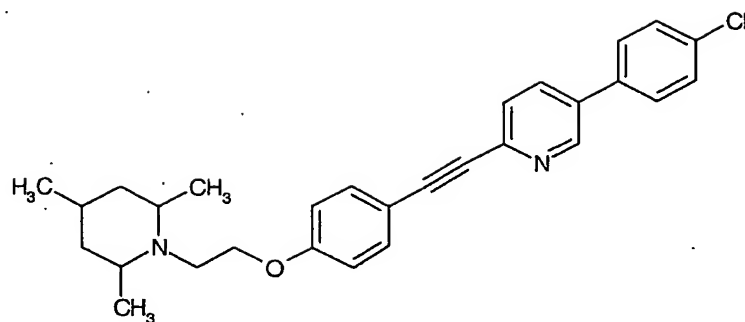
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

(94)



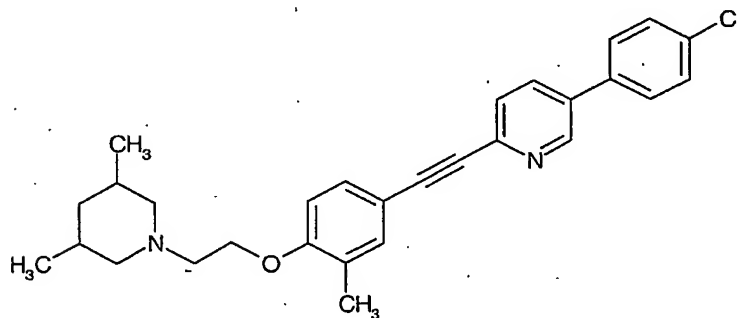
{2-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-diethyl-amin

(95)



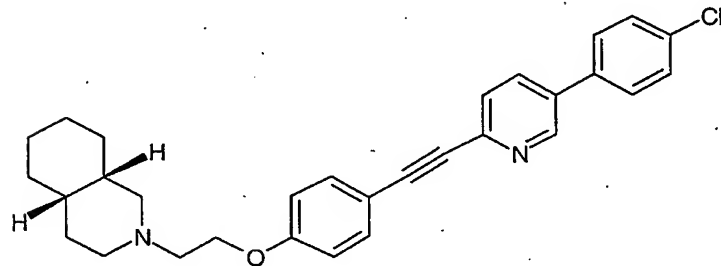
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,4,6-trimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

(96)



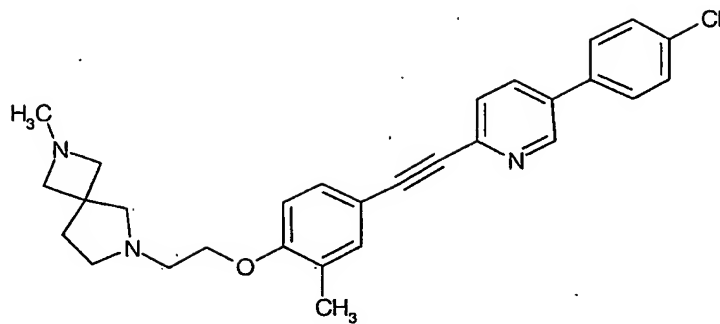
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin

(97)



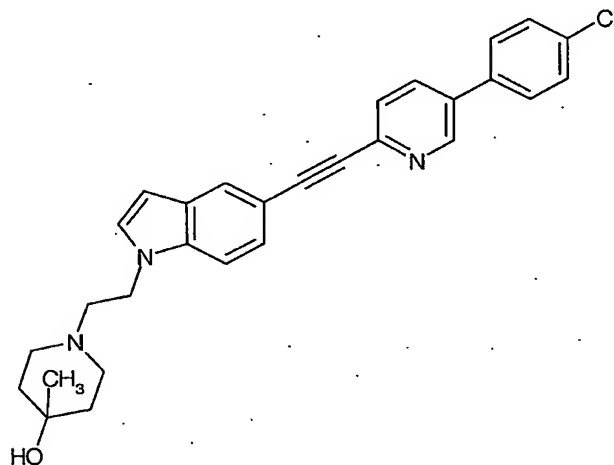
cis-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-decahydro-isochinolin

(98)



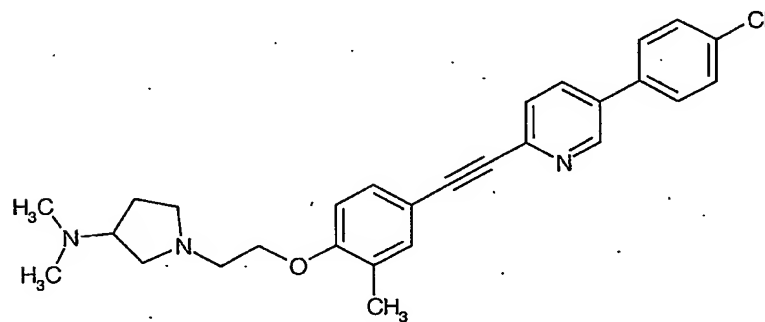
6-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.4]octan

(99)



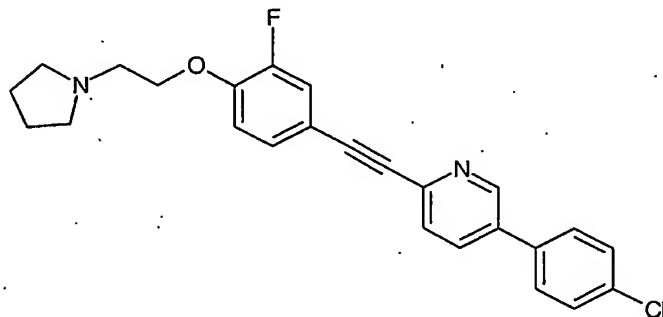
1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

(100)



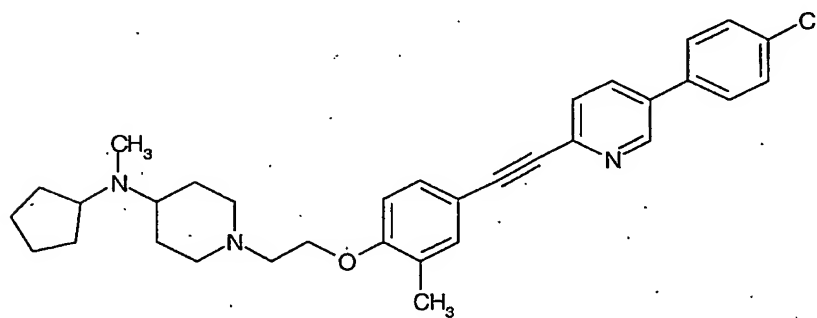
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

(101)



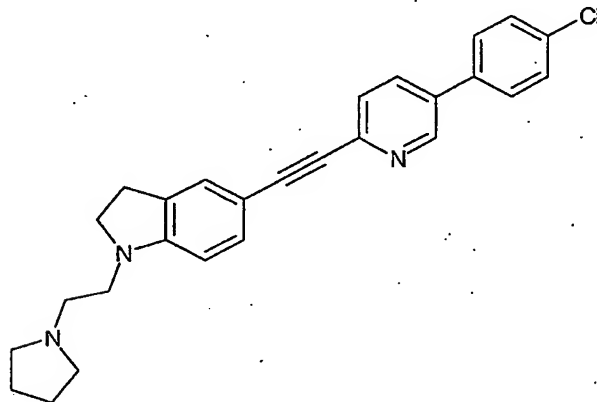
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

(102)



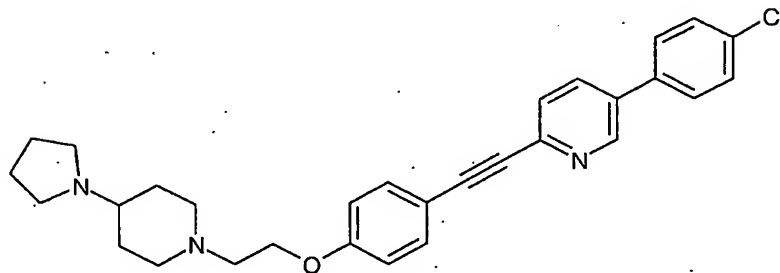
[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-cyclopentyl-methyl-amin

(103)



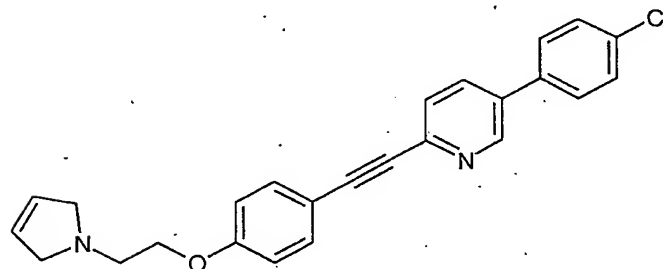
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol

(104)



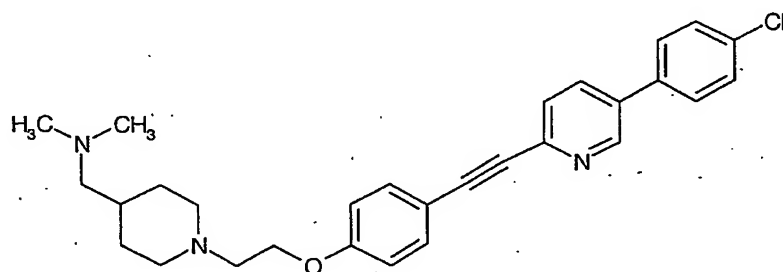
5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

(105)



5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

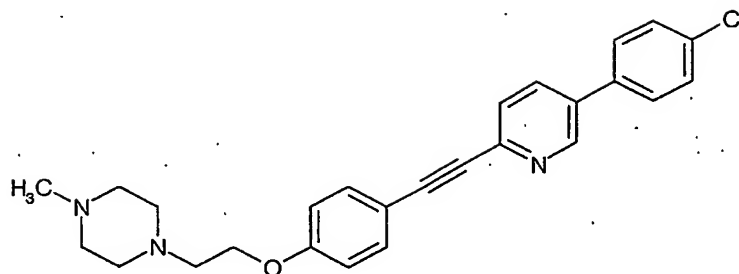
(106)



[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-

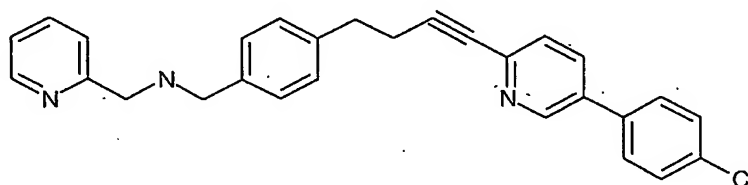
4-ylmethyl]-dimethyl-amin

(107)



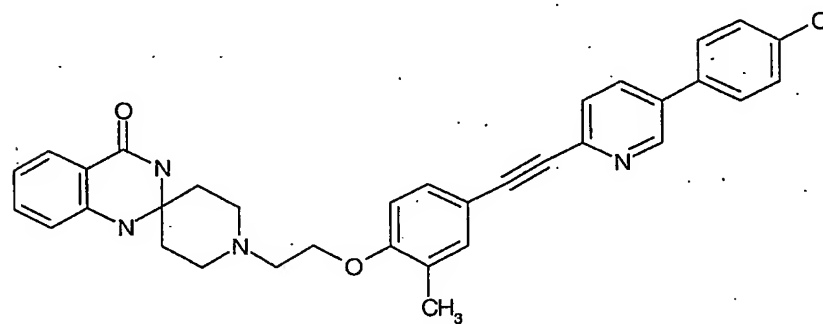
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperazin

(108)



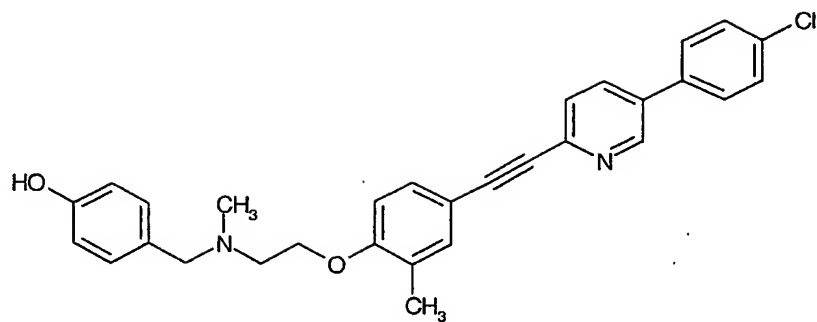
(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-pyridin-2-ylmethyl-amin

(109)



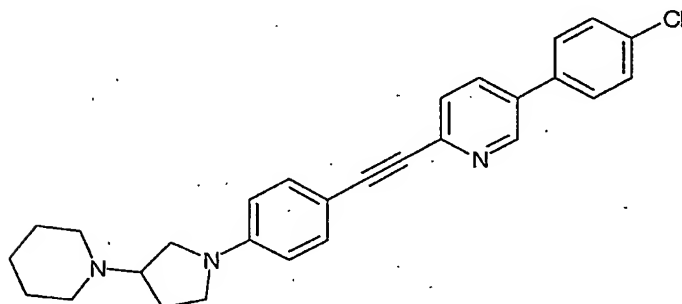
1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-spiro[piperidin-4,2'(1H')-chinazolin]-4'(3'H)on

(110)



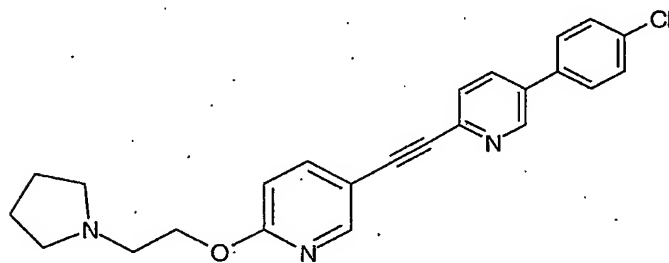
4-[[2-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy]-ethyl]-methyl-amino]-methyl-phenol

(111)



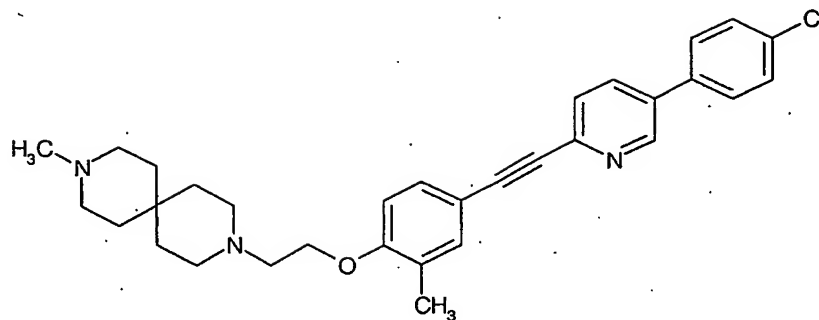
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethynyl]-pyridin

(112)



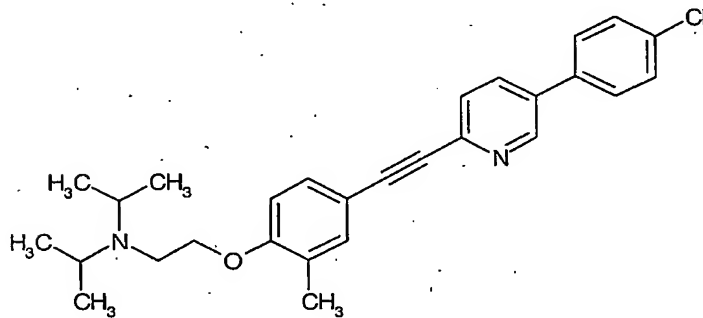
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-5-yl-ethynyl]-pyridin

(113)



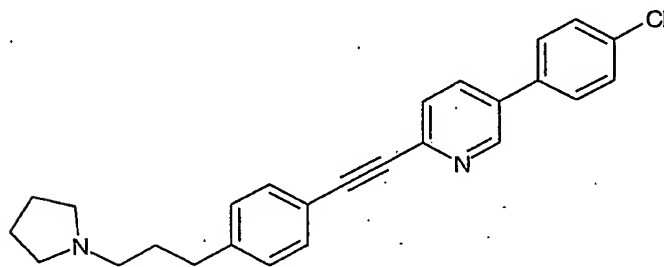
3-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan

(114)



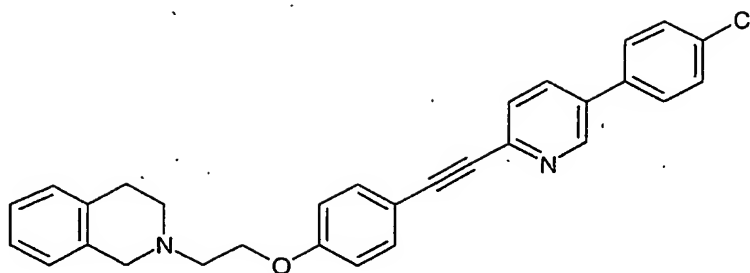
(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-diisopropyl-amin

(115)



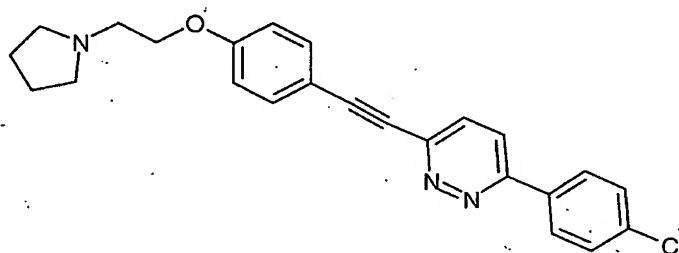
5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylethynyl]-pyridin

(116)



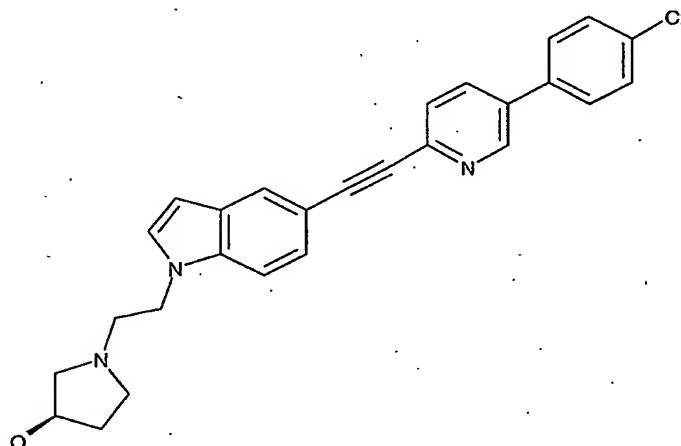
2-(2-(4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy)-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

(117)



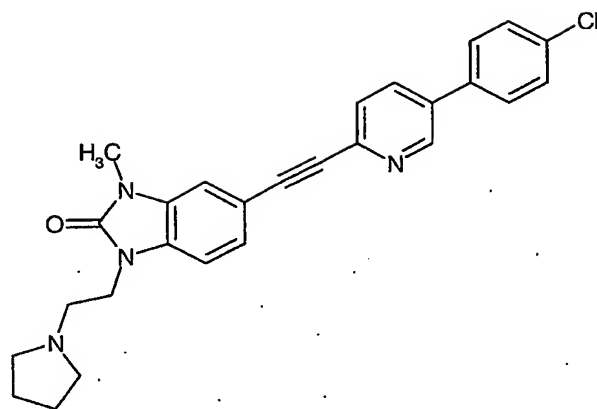
3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridazin

(118)



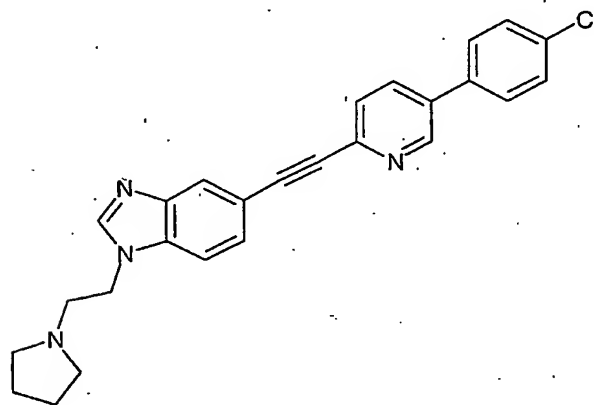
(R)-1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

(119)



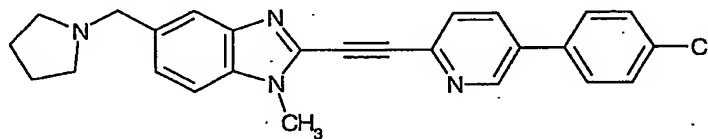
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

(120)



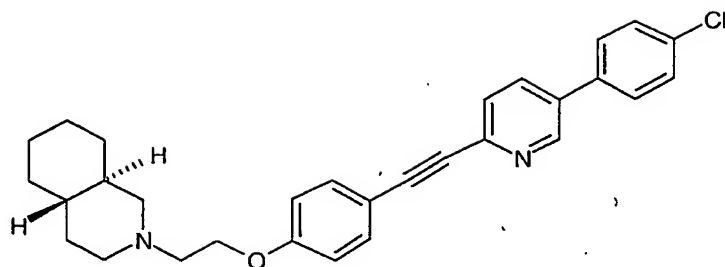
5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol

(121)



2-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-benzimidazol

(122)



trans-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-
decahydro-isochinolin

einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 5 Im folgenden werden Begriffe, die zuvor und nachfolgend zur Beschreibung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, näher definiert.

Die Bezeichnung Halogen bezeichnet ein Atom ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br und I, insbesondere F, Cl und Br.

10

Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkyl, wobei n einen Wert von 3 bis 8 besitzt, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, tert-Pentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, etc..

15

Die Bezeichnung C_{1-n} -Alkylen, wobei n einen Wert von 1 bis 8 besitzen kann, bedeutet eine gesättigte, verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylen ($-CH_2-$), Ethylen ($-CH_2-CH_2-$), 1-Methyl-ethylen ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-Dimethyl-ethylen ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n-Prop-1,3-ylen ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-Methylprop-1,3-ylen ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-Methylprop-1,3-ylen ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc., sowie die entsprechenden spiegelbildlichen Formen.

20

Der Begriff C_{2-n} -Alkenyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C=C-Doppelbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Vinyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, iso-Propenyl, 1-Butenyl, 2-Butenyl, 3-Butenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 1-Pentenyl, 2-Pentenyl, 3-Pentenyl, 4-Pentenyl, 3-Methyl-2-butenyl, 1-Hexenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 4-Hexenyl-, 5-Hexenyl etc..

Der Begriff C_{2-n} -Alkynyl, wobei n einen Wert von 3 bis 6 besitzt, bezeichnet eine verzweigte oder unverzweigte Kohlenwasserstoffgruppe mit 2 bis n C-Atomen und einer C \equiv C-Dreifachbindung. Beispiele solcher Gruppen umfassen Ethinyl, 1-Propinyl, 2-Propinyl, iso-Propinyl, 1-Butinyl, 2-Butinyl, 3-Butinyl, 2-Methyl-1-propinyl, 1-Pentinyl, 2-Pentinyl, 3-Pentinyl, 4-Pentinyl, 3-Methyl-2-butinyl, 1-Hexinyl, 2-Hexinyl, 3-Hexinyl, 4-Hexinyl-, 5-Hexinyl etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkoxy bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-O-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, iso-Propoxy, n-Butoxy, iso-Butoxy, sec-Butoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy, iso-Pentoxy, neo-Pentoxy, tert-Pentoxy, n-Hexoxy, iso-Hexoxy etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylthio bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-S-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, iso-Propylthio, n-Butylthio, iso-Butylthio, sec-Butylthio, tert-Butylthio, n-Pentylthio, iso-Pentylthio, neo-Pentylthio, tert-Pentylthio, n-Hexylthio, iso-Hexylthio, etc..

Der Begriff C_{1-n} -Alkylcarbonyl bezeichnet eine C_{1-n} -Alkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{1-n} -Alkyl wie oben definiert ist. Beispiele solcher Gruppen umfassen Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, iso-Propylcarbonyl, n-Butylcarbonyl, iso-Butylcarbonyl, sec-Butylcarbonyl, tert-Butylcarbonyl, n-Pentylcarbonyl, iso-Pentylcarbonyl, neo-Pentylcarbonyl, tert-Pentylcarbonyl, n-Hexylcarbonyl, iso-Hexylcarbonyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkyl bezeichnet eine gesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 3 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclododecyl, Bicyclo[3.2.1]octyl, Spiro[4.5]decyl, Norpinyl, Norbonyl, Norcaryl,

Adamantyl, etc.. Vorzugsweise umfasst der Begriff C_{3-7} -Cycloalkyl gesättigte monocyclische Gruppen.

5 Der Begriff C_{5-n} -Cycloalkenyl bezeichnet eine einfach ungesättigte mono-, bi-, tri- oder spirocarbocyclische Gruppe mit 5 bis n C-Atomen. Beispiele solcher Gruppen umfassen Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl, etc..

Der Begriff C_{3-n} -Cycloalkylcarbonyl bezeichnet eine C_{3-n} -Cycloalkyl-C(=O)-Gruppe, worin C_{3-n} -Cycloalkyl wie oben definiert ist.

10

Der Begriff Aryl bezeichnet ein carbocyclisches, aromatisches Ringsystem, wie beispielsweise Phenyl, Biphenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Phenanthrenyl, Fluorenyl, Indenyl, Pentalenyl, Azulenyl, Biphenylenyl, etc.. Eine besonders bevorzugte Bedeutung von "Aryl" ist Phenyl

15

Der Begriff Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino- bezeichnet einen 4- bis 7-gliedrigen Ring, der 3 bis 7 Methylen-Einheiten sowie eine Imino-Gruppe aufweist, wobei die Bindung zum Rest des Moleküls über die Imino-Gruppe erfolgt.

20

Der Begriff Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino-carbonyl bezeichnet einen zuvor definierten Cyclo- C_{3-7} -alkylenimino-Ring, der über die Imino-Gruppe mit einer Carbonyl-Gruppe verbunden ist.

Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff Heteroaryl bezeichnet ein
25 heterocyclisches, aromatisches Ringsystem, das neben mindestens einem C-Atom ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus N, O und/oder S umfasst. Beispiele solcher Gruppen sind Furanyl, Thiophenyl, Pyrrolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, 1,3,5-Triazolyl, Pyranyl, Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-Triazinyl, 1,3,5-Triazinyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-
30 Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Indolyl, Isoindolyl, Benzfuranyl, Benzthiophenyl (Thianaphthenyl), Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzthiazolyl, Benzisothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Purinyl, Chinazolinyl, Chinoziliny, Chinolinyl, Isochinolinyl, Chinoxaliny, Naphththyridinyl, Pteridinyl, Carbazolyl, Azepinyl,

Diazepinyl, Acridinyl, etc.. Der Begriff Heteroaryl umfasst auch die partiell hydrierten heterocyclischen, aromatischen Ringsysteme, insbesondere die oben aufgezählt sind. Beispiele solcher partiell hydrierten Ringsysteme sind 2,3-Dihydrobenzofuran, Pyrrolinyl, Pyrazolinyl, Indolinyl, Oxazolidinyl, Oxazolinyl, Oxazepinyl, etc.. Besonders bevorzugt

5 bedeutet Heteroaryl ein heteroaromatisches mono- oder bicyclisches Ringsystem.

Begriffe, wie Aryl-C_{1-n}-alkyl, Heteroaryl-C_{1-n}-alkyl, etc. bezeichnen C_{1-n}-Alkyl, wie oben definiert, das mit einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe substituiert ist.

10 Manche der zuvor angeführten Begriffe können mehrfach in der Definition einer Formel oder Gruppe verwendet werden und besitzen jeweils unabhängig voneinander eine der angegebenen Bedeutungen.

Der Begriff "ungesättigte carbocyclische Gruppe" oder "ungesättigte heterocyclische

15 Gruppe", wie er insbesondere in der Definition der Gruppe Cy verwendet wird, umfasst neben den vollständig ungesättigten Gruppen auch die entsprechenden, lediglich teilweise ungesättigten Gruppen, insbesondere ein- und zweifach ungesättigte Gruppen.

20 Der in dieser Anmeldung verwendete Begriff "gegebenenfalls substituiert" bedeutet, dass die so bezeichnete Gruppe entweder unsubstituiert oder ein- oder mehrfach mit den angegebenen Substituenten substituiert ist. Falls die betreffende Gruppe mehrfach substituiert ist, so können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

25 Das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-,

30 Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder

Hexadecyloxy-carbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxy-carbonyl-, Phenylethoxy-carbonyl- oder Phenylpropoxy-carbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-carbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der

5

R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

10

R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

15

Die zuvor beschriebenen Reste und Substituenten können in der beschriebenen Weise ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein. Bevorzugte fluorierte Alkylreste sind Fluormethyl, Difluormethyl und Trifluormethyl. Bevorzugte fluorierte Alkoxyreste sind Fluormethoxy, Difluormethoxy und Trifluormethoxy. Bevorzugte fluorierte Alkylsulfinyl- und Alkylsulfonylgruppen sind Trifluormethylsulfinyl und Trifluormethylsulfonyl.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können Säuregruppen besitzen, hauptsächlich Carboxylgruppen, und/oder basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen. Verbindungen der allgemeinen Formel I können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) oder als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden oder Carbonaten, Zink- oder Ammoniumhydroxiden oder organischen Aminen wie z.B. Diethylamin, Triethylamin, Triethanolamin u.a. vorliegen.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den nachfolgend näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

- 5 In den beiden nachfolgenden Reaktionsschemata A und B wird die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen A.5 und B.5 dargestellt, wobei R^1 , R^2 , X, Y, Z, W, A und B eine der zuvor beschriebenen Bedeutungen aufweisen. Im Reaktionsschema A besitzt die Gruppe Y die Bedeutung einer Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe, während im Reaktionsschema B die Gruppe A eine Aryl- oder Heteroaryl-Gruppe bedeutet. Hal
10 bedeutet Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Iod, besonders bevorzugt Iod.

Gemäß Reaktionsschema A wird die Halogenverbindung A.1 mit der Alkinverbindung A.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und
15 Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt.

Eine hierbei bevorzugte Menge an Kupfer(I)iodid liegt im Bereich von 1 bis 15 mol%, insbesondere von 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1.

Geeignete Palladium-Katalysatoren sind beispielsweise $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$. Der Palladium-Katalysator wird
20 vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 15 mol%, insbesondere 5 bis 10 mol% bezogen auf das Edukt A.1 eingesetzt.

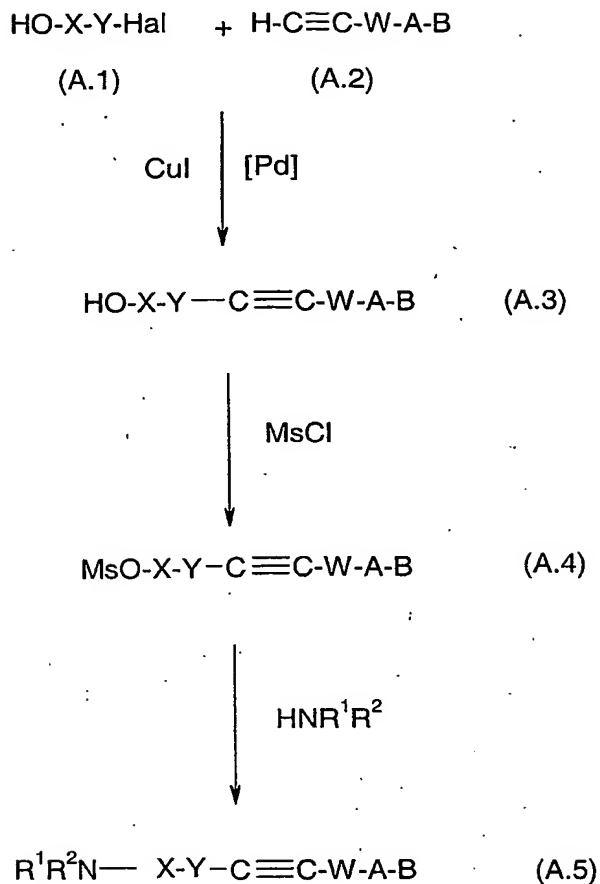
Geeignete Basen sind insbesondere Amine, wie beispielsweise Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, sowie Cs_2CO_3 . Die Base wird vorzugsweise mindestens in
25 equimolarer Menge bezogen auf das Edukt A.1, im Überschuss oder auch als Lösungsmittel eingesetzt. Des weiteren sind geeignete Lösungsmittel Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische. Die Umsetzung erfolgt in einem Zeitraum von etwa 2 bis 24 Stunden in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

- 30 Die erhaltene Alkinverbindung A.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind dem Fachmann als solche bekannt. Vorteilhafte Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise

Dichlormethan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen üblicherweise in einem Bereich von 0 bis 30°C.

- Die das Methansulfonat-Derivat A.4 enthaltende Reaktionslösung oder das
- 5 aufgereinigte Methansulfonat-Derivat A.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin $H-NR^1R^2$ zu dem Endprodukt A.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Besitzt das Amin $H-NR^1R^2$ eine weitere primäre oder sekundäre Aminfunktion, so wird diese vorteilhaft vorher mit einer Schutzgruppe
- 10 versehen, die nach beendeter Reaktion unter Verwendung literaturbekannter Verfahren wieder abgespalten werden kann. Das so erhaltene Produkt kann beispielsweise durch Umsetzung mit einer entsprechenden Säure in die Salzform überführt werden. Ein hierbei bevorzugtes molares Verhältnis des Derivats A.4 zur Aminverbindung liegt im Bereich von 1,5 : 1 bis 1 : 1,5. Geeignete Lösungsmittel sind Dimethylformamid oder Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, einschließlich deren Gemische.
- 15 Die Umsetzung zum Produkt A.5 erfolgt vorteilhaft in einem Temperaturbereich von etwa 20 bis 90°C.

Reaktionsschema A:



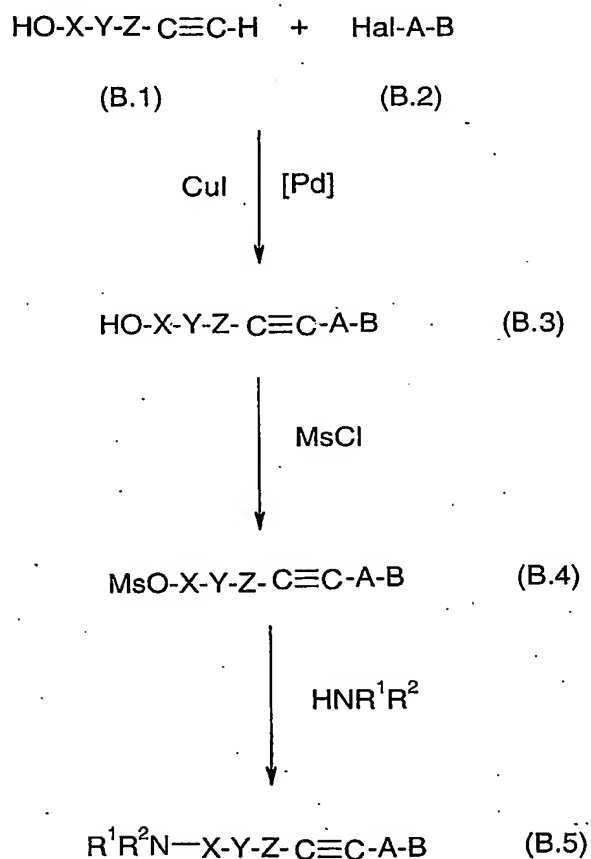
- 5 Gemäß Reaktionsschema B wird die Halogenverbindung B.2 mit der Alkinverbindung B.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.
- 10

Die erhaltene Alkinverbindung B.3 wird direkt oder nach vorheriger Aufreinigung mit Methansulfonsäurechlorid zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt. Die hierbei einzuhaltenden Reaktionsbedingungen sind wiederum dem zu Schema A Gesagtem zu entnehmen.

15

Die das Methansulfonat-Derivat B.4 enthaltende Reaktionslösung oder das aufgereinigte Methansulfonat-Derivat B.4, gelöst in einem geeigneten Lösungsmittel, wird mit einem Amin $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ zu dem Endprodukt B.5 umgesetzt und anschließend gegebenenfalls aufgereinigt. Auch hier finden die Ausführungen zu Schema A Anwendung.

Reaktionschema B:



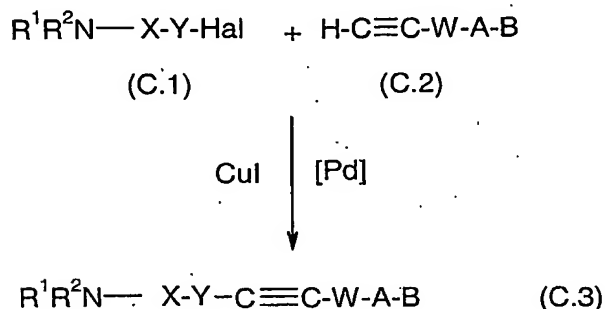
10

Gemäß dem weiteren Reaktionsschema C wird die Halogenverbindung C.1 mit der Alkinverbindung C.2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu

15

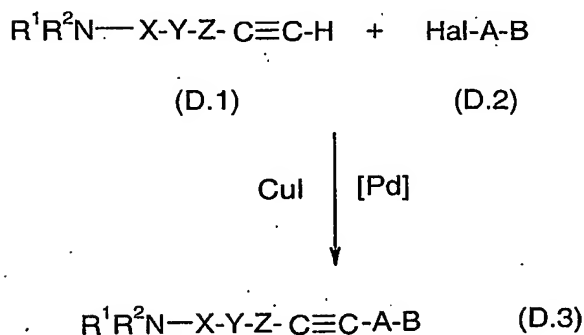
dem Produkt C.3 umgesetzt. Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, können den Erläuterungen zu Reaktionsschema A entnommen werden.

5 Reaktionsschema C:



- 10 Eine hierzu alternative Synthese ist in dem Reaktionsschema D dargestellt. Hiernach wird die Halogenverbindung D.2 mit der Alkinverbindung D.1 in einem molaren Verhältnis von etwa 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 unter Schutzgasatmosphäre in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel unmittelbar zu dem Produkt D.3 umgesetzt. Auch hier sind
 15 die Angaben zu geeigneten Reaktionsbedingungen, einschließlich Katalysatoren, Basen und Lösungsmitteln, den Erläuterungen zu Reaktionsschema A zu entnehmen.

Reaktionsschema D:



- 20 Die Umsetzungen gemäß der Schemata A, B, C und D sind besonders vorteilhaft mit den entsprechenden Iod-Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 durchzuführen. Für den
 25 Fall, dass Hal in den Verbindungen A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 Brom bedeutet, ist es

vorteilhaft diese zuvor in die entsprechende Iodverbindung zu überführen. Ein hierbei besonders vorteilhaftes Verfahren ist die Aryl-Finkelstein-Reaktion (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. Journal of the American Chemical Society (2002), 124(50), 14844-14845). So kann beispielsweise die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 mit Natriumiodid in Gegenwart von *N,N*-Dimethyl-ethylendiamin und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zur entsprechenden Iodverbindung umgesetzt werden. Ein hierbei vorteilhaftes molaren Verhältnis der Halogenverbindung zu Natriumiodid ist 1 : 1,8 bis 1 : 2,3. *N,N*-Dimethyl-ethylendiamin wird vorteilhaft in einem molaren Verhältnis von 10 bis 30 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2 eingesetzt. Bevorzugte Mengen an Kupfer(I)iodid liegen im Bereich von 5 bis 20 mol% bezogen auf die Halogenverbindung A.1, B.2, C.1 bzw. D.2. Ein hierbei geeignetes Lösungsmittel ist beispielsweise 1,4-Dioxan. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von etwa 20 bis 110°C. Die Umsetzung ist nach 2 bis 72 Stunden im wesentlichen beendet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind vorteilhaft auch nach den in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Verfahren zugänglich, wobei diese hierzu auch mit dem Fachmann beispielsweise aus der Literatur bekannten Verfahren kombiniert werden können.

Stereoisomere Verbindungen der Formel (I) lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel (I) fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)-

oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

- 5 Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von
- 10 Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise
- 15 mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

- Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel (I) fallender diastereomerer Verbindungen wird auch
- 20 dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

- Wie vorstehend genannt, können die Verbindungen der Formel (I) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und
- 25 pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können einerseits als physiologisch und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Andererseits kann die Verbindung der Formel (I) im Falle von acidisch gebundenem Wasserstoff durch Umsetzung mit anorganischen Basen auch in physiologisch und
- 30 pharmakologisch verträgliche Salze mit Alkali- oder Erdalkalimetallkationen als Gegenion überführt werden. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder

Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden. Zur Darstellung der Alkali- und Erdalkalimetallsalze der Verbindung der Formel (I) mit acidisch gebundenem Wasserstoff kommen vorzugsweise die Alkali- und Erdalkalihydroxide und -hydride in Betracht, wobei die Hydroxide und Hydride der Alkalimetalle, insbesondere des Natriums und Kaliums bevorzugt, Natrium- und Kaliumhydroxid besonders bevorzugt sind.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Obesitas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa. Die Indikation Obesitas umfasst vorallem exogener Obesitas, hyperinsulinärer Obesitas, hyperplasmischer Obesitas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Obesitas, hypothyroider Obesitas, hypothalamischer Obesitas, symptomatischer Obesitas, infantiler Obesitas, Oberkörperobesitas, alimentärer

Obesitas, hypogonadaler Obesitas, zentraler Obesitas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

- 5 Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

- Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie,
10 Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

- 15 Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit Obesitas einhergehen; wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie,
20 diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

- 25 Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

- Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft
30 geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,

- 100 -

- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- 5 - Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

- 10 Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

15 Insulin Sensibilisatoren umfassen Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

20 Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycocypramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

25 Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, 30 beispielsweise aus Escherichia coli oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

β_3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren.

Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadil, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

5

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas umfassen Lipstatin.

10

Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Obesitas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Antiobesitas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben: Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystokin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine oder Fenfluramine), ein Dopamin-Antagonist (wie beispielsweise Bromocriptine), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist, ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie beispielsweise Exendin und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine.

30

Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Calcium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

- 5 Beispiele von Calcium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

- 10 Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

- 15 HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

- 20 Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen Ibuprofen.

- 25 Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

- 30 Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen
5 geeignet sein können, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern
10 einer Zunahme des Körpergewichts, beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische
15 Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Obesitas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten
20 Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

- Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ^1H -NMR und/oder
- 5 Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_f -Werte unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_f -Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den
- 10 Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die angegebenen Volumeneinheiten bei NH_3 beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH_3 in Wasser. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore (MATREXTM, 35-70 μm) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90
- 15 standardisiert, 63-200 μm , Artikel-Nr. 1.01097.9050) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:
- Analytische Säulen: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 μm ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 μL ; Detektion bei 254 nm (Methoden A und B)
- 20 Symmetry 300 (Waters), 3.5 μm ; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 μL ; Detektion bei 254 nm (Methode C)
- Methode A: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min
- Methode B: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01
- 25 Methode C: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01
- Präparative Säule: Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 μm ; 30 x 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.
- 30 Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.
- Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

5	CDI	Carbonyldiimidazol
	Cyc	Cyclohexan
	DCM	Dichlormethan
	DMF	Dimethylformamid
	DMSO	Dimethylsulfoxid
10	dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen
	EtOAc	Essigsäureethylester
	EtOH	Ethanol
	Fp	Schmelzpunkt
	i.vac.	im Vakuum
15	MeOH	Methanol
	PE	Petrolether
	PPh ₃	Triphenylphosphan
	RT	Raumtemperatur
	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat
20	THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine Versuchsvorschrift I (Sonogashira Kupplungen)

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung des Aryl- oder Heteroaryliodids oder -bromids (1.0 eq) und des Alkins (1.05 eq) in THF oder DMF nacheinander ein
25 geeigneter Palladium-Katalysator (z.B. Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%), Pd(CH₃CN)Cl₂ (5 mol%) oder Pd(dppf)Cl₂ (5 bzw. 10 mol%)); eine geeignete Base (z.B. Cäsiumcarbonat (1.5 eq) oder Triethylamin (1.5 eq.)) und CuI (5 bzw. 10 mol%) gegeben. Die Reaktionslösung wird zwischen 2-24 h bei RT bis 90°C gerührt, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch
30 Säulenchromatographie oder durch Aufreinigung mittels HPLC-MS.

Allgemeine Versuchsvorschrift II (Brom-Iod Austausch)

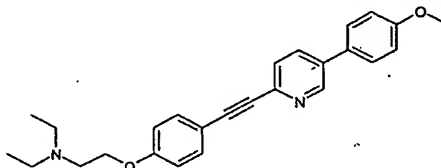
Zu einer Lösung des Aryl- oder Heteroaryl-bromids (1.0 eq.) in 1,4-Dioxan unter Argon werden nacheinander NaI (2.0 eq), N,N'-Dimethyl-ethylendiamin (0.2 eq.) und CuI (0.1

eq.) gegeben. Die Reaktion wird 2-72 h bei RT bis 110°C gerührt und dann mit NH₃ verdünnt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Falls notwendig erfolgt die weitere Reinigung durch Säulenchromatographie.

5

Beispiel 1

Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin



1a [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin

- 10 Eine Suspension von 31.4 g (178 mmol) 4-Bromphenol, 30.6 g (178 mmol) (2-Chlor-ethyl)-diethyl-amin (eingesetzt als Hydrochlorid) und 61.5 g (445 mmol) K₂CO₃ in 300 mL DMF wird 8 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.vac. eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen nochmals mit Wasser gewaschen und über MgSO₄
- 15 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 28.0 g (58% d. Theorie)

C₁₂H₁₈BrNO (M= 272,187)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274

- 20 R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

1b Diethyl-[2-(4-trimethylsilanylethynyl)-phenoxy]-ethyl)-amin

- 25 Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Mischung aus 5.44 g (20 mmol) [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-diethyl-amin, 3.11 mL (22 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan, 462 mg (0.4 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 76 mg (0.4 mmol) CuI in 50 mL Piperidin 21 h bei 70°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel
- 30 (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 1.4 g (24% d. Theorie)

$C_{17}H_{27}NOSi$ (M= 289,497)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 290 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 290

R_f-Wert: 0.67 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

5

1c Diethyl-[2-(4-ethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 1.4 g (4.8 mmol) Diethyl-[2-(4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-amin in 50 mL THF mit 1.68 g (5.3 mmol) TBAF versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH 95:5) gereinigt.

10

Ausbeute: 0.5 g (47% d. Theorie)

$C_{14}H_{19}NO$ (M= 217,314)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 218 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 218

R_f-Wert: 0.46 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

1d {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin

Eine Mischung aus 500 mg (2.30 mmol) Diethyl-[2-(4-ethinyl-phenoxy)-ethyl]-amin, 545 mg (2.30 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 161 mg (0.23 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 13 mg (0.07 mmol) CuI, 2 mL Ethyldiisopropylamin und 2 mL Diisopropylamin in 50 mL DMF wird 20 h bei 100°C unter Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) gereinigt.

25

Ausbeute: 200 mg (23% d. Theorie)

$C_{19}H_{21}BrN_2O$ (M= 373,296)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 373/375 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 373/375

30 R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

1e Diethyl-(2-[4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy]-ethyl)-amin

Eine Mischung aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin, 163 mg (1.07 mmol) 4-Methoxy-phenylboronsäure, 31 mg (0.03 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 0.27 mL einer 2 M wässrigen Na_2CO_3 -Lösung in 5 mL 1,4-Dioxan wird 20 h bei 110°C unter Stickstoffatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5) gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und mit Diisopropylether nachgewaschen.

Ausbeute: 30 mg (14% d. Theorie)

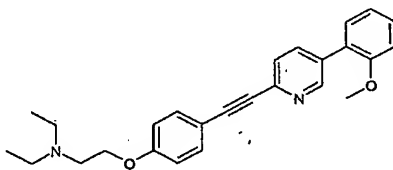
$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (M= 400,525)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 401 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 401

R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 1.1

Diethyl-(2-{4-[5-(2-methoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin



Analog Beispiel 1e wird aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 163 mg (1.07 mmol) 2-Methoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 40 mg (14% d. Theorie)

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (M= 400,525)

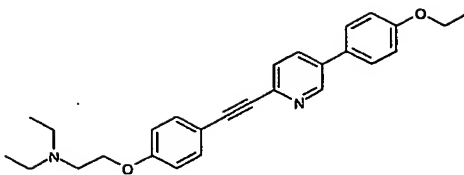
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 401 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 401

R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5)

Beispiel 1.2

(2-{4-[5-(4-Ethoxy-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin

- 110 -



Analog Beispiel 1e wird aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 178 mg (1.07 mmol) 4-Ethoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

5 Ausbeute: 83 mg (37% d. Theorie)

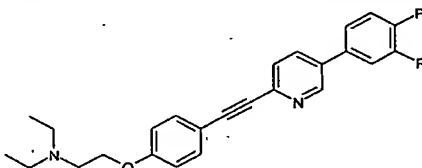
$C_{27}H_{30}N_2O_2$ (M= 414,552)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 414 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 414

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

10 Beispiel 1.3

(2-{4-[5-(3,4-Difluor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin



Analog Beispiel 1e wird aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 169 mg (1.07 mmol) 3,4-Difluor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

15

Ausbeute: 35 mg (16% d. Theorie)

$C_{25}H_{24}F_2N_2O$ (M= 406,480)

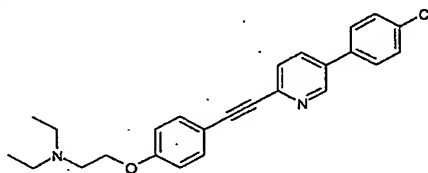
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 407 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 407

R_f-Wert: 0.34 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

20

Beispiel 1.4

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin



Analog Beispiel 1e wird aus 200 mg (0.54 mmol) {2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-diethyl-amin und 167 mg (1.07 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 51 mg (24% d. Theorie)

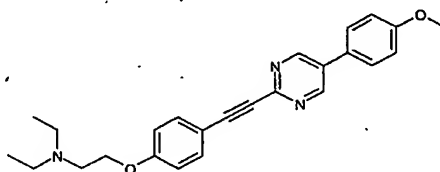
5 $C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M= 404,944)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407

R_F-Wert: 0.26 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

10 Beispiel 1.5

Diethyl-(2-{4-[5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-amin



Analog Beispiel 1d wird aus 434 mg (2.0 mmol) Diethyl-[2-(4-ethynyl-phenoxy)-ethyl]-amin und 441 mg (2.0 mmol) 2-Chlor-5-(4-methoxy-phenyl)-pyrimidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 100 mg (13% d. Theorie)

$C_{25}H_{27}N_3O_2$ (M= 401,513)

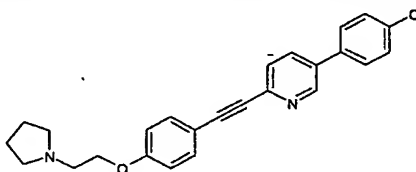
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 402 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 402

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

20

Beispiel 1.6

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



25 1.6a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Eine Suspension von 22 g (100 mmol) 4-Iodphenol, 17 g (100 mmol) 1-(2-Chloro-ethyl)-pyrrolidin (eingesetzt als Hydrochlorid) und 55.3 g (400 mmol) K₂CO₃ in 400 mL DMF

wird 48 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 85:15:1.5) gereinigt.

Ausbeute: 18.0 g (57% d. Theorie)

C₁₂H₁₆INO (M= 317,172)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 318 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 318

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

10

1.6b 1-[2-(4-Trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Unter Stickstoffatmosphäre wird zu einer Mischung aus 14.3 g (45 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 1.04 g (0.9 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 171 mg (0.4 mmol) CuI in 140 mL Piperidin langsam 7.0 mL (49.5 mmol) Ethynyl-trimethyl-silan gegeben (exotherme Reaktion) und 30 Minuten nachgerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) gereinigt.

20

Ausbeute: 12.8 g (99% d. Theorie)

C₁₇H₂₅NOSi (M= 287,481)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 288 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 288

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

25

1.6c 1-[2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von 12.8 g (44.5 mmol) 1-[2-(4-Trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 200 mL THF mit 15.5 g (49.0 mmol) TBAF versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das Produkt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 9.6 g (100% d. Theorie)

C₁₄H₁₇NO (M= 215,298)

30

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 216 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 216

R_f-Wert: 0.76 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

1.6d 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

- 5 Eine Mischung aus 9.6 g (44.6 mmol) 1-[2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 10.6 g (44.6 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 626 mg (0.9 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 170 mg (0.9 mmol) CuCl und 12.6 mL Diisopropylamin in 500 mL THF wird 3 h bei 40°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, die organische Phase mit Wasser und
- 10 gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.9 g (54% d. Theorie)

C₁₉H₁₉BrN₂O (M= 371,280)

- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 371/373 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 371/373

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

1.6e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

- 20 Eine Mischung aus 2.97 g (8.0 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin, 2.50 g (16.0 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure, 462 mg (0.4 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 8.0 mL einer 2M wässrigen Na₂CO₃-Lösung in 100 mL 1,4-Dioxan wird 4 h bei 100°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser/EtOAc (1/1,v/v) verrührt, über einen Glasfaserfilter abgesaugt, die organische Phase mit gesättigter,
- 25 wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, der Rückstand mit Diethylether verrieben, abgesaugt und mit Diethylether nachgewaschen.

Ausbeute: 1.95 g (60% d. Theorie)

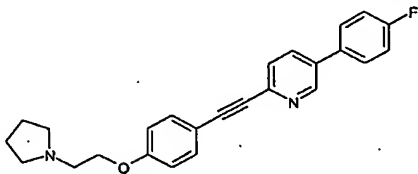
- 30 C₂₅H₂₃ClN₂O (M= 402,928)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

R_f-Wert: 0.47 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.7

5-(4-Fluor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

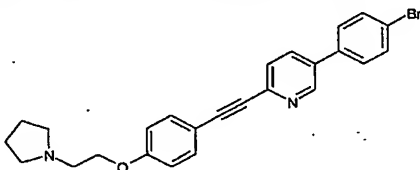


Analog Beispiel 1.6e wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 224 mg (1.6 mmol) 4-Fluor-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 37 mg (12% d. Theorie)

 $C_{25}H_{23}FN_2O$ (M= 386,473)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 387 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 38710 R_f -Wert: 0.41 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)**Beispiel 1.8**

5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



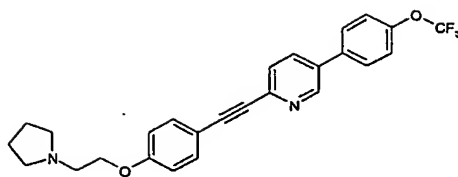
15 Analog Beispiel 1.6e wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 321 mg (1.6 mmol) 4-Brom-phenylboronsäure das Produkt erhalten. Die Reinigung erfolgt über neutralem Alox (Merck Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200my; Cyc/EtOAc 4:1). Das so erhaltene Produkt wird aus EtOH umkristallisiert.

20 Ausbeute: 40 mg (11% d. Theorie)

 $C_{25}H_{23}BrN_2O$ (M= 447,379)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 R_f -Wert: 0.45 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)25 **Beispiel 1.9**

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluormethoxy-phenyl)-pyridin

- 115 -



Analog Beispiel 1.6e wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 329 mg (1.6 mmol) 4-Trifluormethoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten. Die Reinigung erfolgt über neutralem Alox (Merck Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200my; Cyc/EtOAc 4:1). Das so erhaltene Produkt wird mit n-Hexan verrührt und abgesaugt.

Ausbeute: 190 mg (53% d. Theorie)

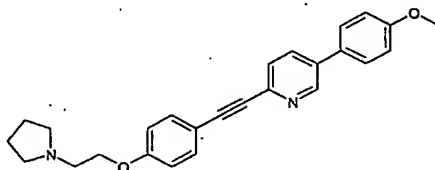
$C_{26}H_{23}F_3N_2O_2$ (M= 452,481)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453

R_f-Wert: 0.46 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.10

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-methoxy-phenyl)-pyridin



Analog Beispiel 1.9 wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 243 mg (1.6 mmol) 4-Methoxy-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 115 mg (53% d. Theorie)

$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (M= 398,509)

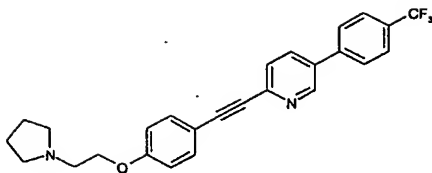
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 399 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 399

R_f-Wert: 0.30 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 1.11

2-[4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-trifluormethyl-phenyl)-pyridin

- 116 -



Analog Beispiel 1.9 wird aus 297 mg (0.8 mmol) 5-Brom-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin und 304 mg (1.6 mmol) 4-Trifluormethyl-phenylboronsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 150 mg (43% d. Theorie)

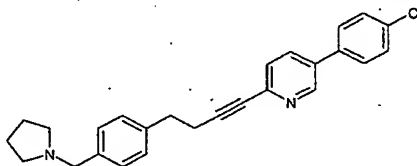
$C_{26}H_{23}F_3N_2O$ (M= 436,481)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437

R_f-Wert: 0.45 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Beispiel 2

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin



2a 1-(4-Brom-benzyl)-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 4.52 mL (55 mmol) Pyrrolidin und 10.3 mL (60 mmol) Ethyldiisopropylamin in 100 mL THF wird eine Lösung von 12.5 g (50 mmol) 4-Brombenzylbromid langsam zugetropft und über Nacht bei RT nachgerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Man erhielt das Produkt als hellbraune Flüssigkeit, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 9.0 g (75% d. Theorie)

$C_{11}H_{14}BrN$ (M= 240,145)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 241/243 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 241/243

R_f-Wert: 0.74 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

2b 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-in-1-ol

Eine Mischung aus 4.8 g (20.0 mmol) 1-(4-Brom-benzyl)-pyrrolidin, 1.75 mL (30.0 mmol) Propargylalkohol, 2.31 g (2.0 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 381 mg (2.0 mmol) CuI und 7.07 mL Diisopropylamin in 100 mL Acetonitril wird 14 h bei 60°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit EtOAc erschöpfend extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) gereinigt. Ausbeute: 1.55 g (36% d. Theorie)

C₁₄H₁₇NO (M= 215,298)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 216 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 216

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

2c 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-1-ol

Eine Lösung von 1.65 g (7.66 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-in-1-ol in 20 mL EtOH wird mit 200 mg 10% Pd/C versetzt und im Autoklaven bei RT und 30 psi H₂ bis zur theoretischen Aufnahme an Wasserstoff hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.81 g (48% d. Theorie)

20 C₁₄H₂₁NO (M= 219,330)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

2d 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionaldehyd

Zu einer Lösung von 780 mg (3.56 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propan-1-ol in 30 mL DCM werden 2.87 mL (35.56 mmol) Pyridin und 2.11 g (4.98 mmol) Dess-Martin Periodinan gegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei RT gerührt, dann auf 100 mL gesättigte, wässrige NaHCO₃-Lösung gegeben, erschöpfend mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird das Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 750 mg (97% d. Theorie)

2e 1-(4-But-3-ynyl-benzyl)-pyrrolidin

Zu einer Mischung aus 760 mg (3.5 mmol) 3-(4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-propionaldehyd und 970 mg (7.0 mmol) K_2CO_3 in 100 mL trockenem MeOH wird unter Argonatmosphäre 815 mg (4.2 mmol) (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphonsäure-dimethylester gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5) gereinigt. Ausbeute: 200 mg (27% d. Theorie)

10 $C_{15}H_{19}N$ (M= 213,325)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214 R_f -Wert: 0.74 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5)

15 2f 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

Eine Mischung aus 200 mg (0.94 mmol) 1-(4-But-3-ynyl-benzyl)-pyrrolidin, 222 mg (0.94 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 13.2 mg (0.02 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 3.6 mg (0.02 mmol) CuI und 0.27 mL Diisopropylamin in 10 mL THF wird 4 h bei 40°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verdünnt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand an Kieselgel (EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 110 mg (32% d. Theorie)

25 $C_{20}H_{21}BrN_2$ (M= 369,308)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 369/371 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 369/371 R_f -Wert: 0.44 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5)

2g 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

30 Eine Mischung aus 100 mg (0.27 mmol) 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin, 85 mg (0.54 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure, 15.7 mg (0.014 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 0.28 mL einer 2 M wässrigen Na_2CO_3 -Lösung in 10 mL 1,4-Dioxan wird 8 h bei 100°C unter Argonatmosphäre erwärmt. Das

Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand über neutralem Alox (ICN Alumina N + 5% H₂O; Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingeeengt, der Rückstand mit PE verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 12 mg (11% d. Theorie)

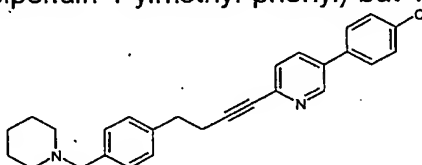
C₂₆H₂₅ClN₂ (M= 400,956)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403

R_F-Wert: 0.41 (Alox, Cyc/EtOAc 7:3)

Beispiel 2.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin



2.1a 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propionaldehyd

Zu einer Lösung von 15.0 g (62.2 mmol) 4-Iodbenzylalkohol in 100 mL DMF wird bei RT unter N₂-Atmosphäre 10.5 mL (152.8 mmol) Allylalkohol, 18.8 g (62.2 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid Monohydrat, 12.8 g (152.8 mmol) NaHCO₃ und 0.75 g (3.1 mmol) Pd(OAc)₂ gegeben und die Reaktionslösung 3 h auf 60°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit 250 mL EtOAc und 80 mL Wasser versetzt und über einen Glasfaserfilter abgesaugt. Zum Filtrat werden 80 mL NaCl-Lösung gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 3:1 nach Cyc/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 7.43 g (72.7 % d. Theorie)

C₁₀H₁₂O₂ (M= 164,206)

ber.: Molpeak (M+H-H₂O)⁺: 147 gef.: Molpeak (M+H-H₂O)⁺: 147

Retentionszeit HPLC: 5.26 min (Methode A)

2.1b (4-But-3-ynyl-phenyl)-methanol

Zu einer Lösung von 5.0 g (30.4 mmol) 3-(4-Hydroxymethyl-phenyl)-propionaldehyd in 100 mL MeOH werden 8.5 g (61.5 mmol) K_2CO_3 gegeben und dann eine Lösung von 7.0 g (36.4 mmol) (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphonsäure-dimethylester in 50 mL MeOH zugetropft und bei RT 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 mL EtOAc verdünnt; mit 80 mL gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrige Phase mit 100 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 3.42 g (70.1 % d. Theorie)

10 $C_{11}H_{12}O$ (M= 160,218)

ber.: Molpeak $(M+H-H_2O)^+$: 143 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: $(M+H-H_2O)^+$: 143

R_f -Wert: 0.36 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

2.1c 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-phenyl-methanol

15 Unter Stickstoff-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 1.27 g (7.92 mmol) (4-But-3-ynyl-phenyl)-methanol und 2.5 g (7.92 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin in 40 mL Triethylamin und 20 mL DMF 76 mg (0.4 mmol) CuI und 281 mg (0.4 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 65°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abgezogen, der Rückstand in wenig EtOAc und MeOH gelöst und chromatographisch an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 3:1 nach Cyc/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.48 g (53.6 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO$ (M= 347,848)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 348/350 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 348/350

25 R_f -Wert: 0.23 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

2.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 75 mg (0.22 mmol) 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-phenyl-methanol in 5 mL DCM werden 20 μ L (0.26 mmol) 30 Methansulfonsäurechlorid und 45 μ L (0.26 mmol) Ethyldiisopropylamin zugegeben und bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Anschliessend werden 108 μ L (1.09 mmol) Piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch 72 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird i.vac. eingeeengt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 9.3 mg (53.6 % d. Theorie)

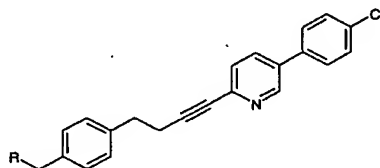
$C_{27}H_{27}ClN_2$ (M= 414,983)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

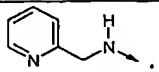
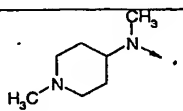
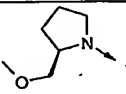
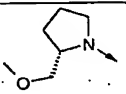
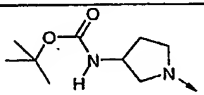
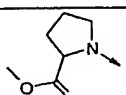
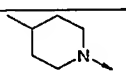
Retentionszeit HPLC: 7.62 min (Methode A)

5

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 2.1d beschrieben hergestellt:

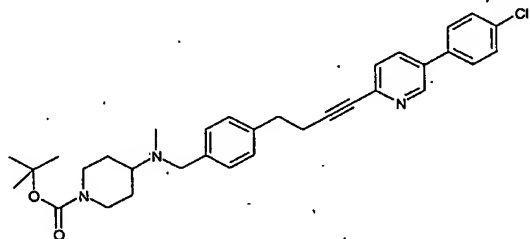


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massenspektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
2.2		19.3	$C_{25}H_{23}ClN_2$	387/389 [M+H] ⁺	7.04 (A)
2.3		24.4	$C_{31}H_{34}ClN_3$	484/486 [M+H] ⁺	5.96 (A)
2.4		13.1	$C_{25}H_{25}ClN_2O$	405/407 [M+H] ⁺	6.95 (A)
2.5		22.4	$C_{29}H_{26}ClN_3$	452/454 [M+H] ⁺	7.71 (A)
2.6		11.4	$C_{27}H_{28}ClN_3$	430/432 [M+H] ⁺	6.87 (A)
2.7		25.9	$C_{31}H_{27}ClN_2$	463/465 [M+H] ⁺	8.26 (A)
2.8		24.7	$C_{27}H_{27}ClN_2$	415/417 [M+H] ⁺	7.53 (A)

2.9		28.1	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃	438/440 [M+H] ⁺	7.47 (A)
2.10		15.7	C ₂₉ H ₃₂ ClN ₃	458/460 [M+H] ⁺	5.82 (A)
2.11		19.7	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7.81 (A)
2.12		10.1	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7.83 (A)
2.13		21.4	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₂	516/518 [M+H] ⁺	8.18 (A)
2.14		25.1	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	459/461 [M+H] ⁺	7.56 (A)
2.15		23.8	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂	429/431 [M+H] ⁺	8.18 (A)

Beispiel 2.16

4-[(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester



5

Hergestellt analog zu Beispiel 2.1d aus 75 mg (0.22 mmol) 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-phenyl)-methanol und 20 μ L (1.09 mmol) 4-Methylamino-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester, wobei 7 Tage bei RT gerührt wird. Zur Vervollständigung der Reaktion wird erneut die beschriebene Reaktionssequenz mit der gleichen Menge an eingesetzten Reagentien wiederholt und nach 24 h Reaktionsdauer aufgearbeitet.

10

Ausbeute: 8.5 mg (7.2 % d. Theorie)

$C_{33}H_{38}ClN_3O_2$ (M= 544,143)

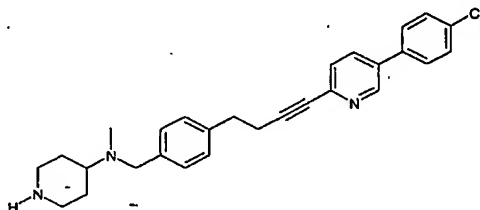
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 544/546 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 544/546

Retentionszeit HPLC: 8.46 min (Methode A)

5

Beispiel 2.17

(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-piperidin-4-yl-amin



- 10 Zu einer Lösung von 35 mg (0.06 mmol) 4-[(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 3 mL DCM werden 0.5 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch bei RT 3 h gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 10 mL NaHCO₃-Lösung, extrahiert mit 20 mL DCM und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach
- 15 Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 8.0 mg (28.2 % d. Theorie)

$C_{28}H_{30}ClN_3$ (M= 444,024)

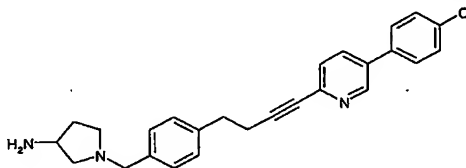
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446

Retentionszeit HPLC: 5.83 min (Methode A)

20

Beispiel 2.18

1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-ylamin



- Hergestellt analog Beispiel 2.17 aus 17 mg (0.03 mmol) [1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel
- 25 2.13).

Ausbeute: 12.0 mg (87.4 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3$ (M= 415,970)

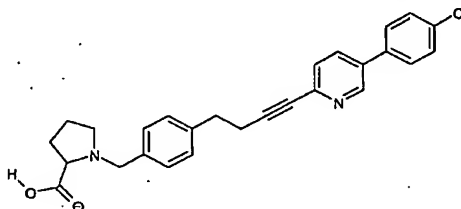
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418

Retentionszeit HPLC: 5.83 min (Methode A)

5

Beispiel 2.19

1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure



- 10 Zu einer Lösung von 33 mg (0.07 mmol) 1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 2.14) in 5 mL MeOH werden 0.5 mL 1 M NaOH-Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt mit 5 mL Wasser, extrahiert mit 10 mL EtOAc und sättigt die wässrige Phase mit NaCl, wobei das Produkt ausfällt. Man engt erneut i.vac. ein,
- 15 versetzt den Rückstand mit EtOH, filtriert und entfernt das Lösungsmittel.

Ausbeute: 30.0 mg (93.6 % d. Theorie)

$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 444,966)

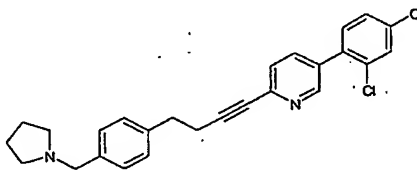
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

Retentionszeit HPLC: 7.28 min (Methode A)

20

Beispiel 2.20

5-(2,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin



2.20a {4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-ynyl]-phenyl}-methanol

- 25 Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 2.0 g (12.48 mmol) (4-But-3-ynyl-phenyl)-methanol und 3.2 g (13.1 mmol) 2,5-Dibrompyridin in 80 mL Triethylamin 130

mg (0.67 mmol) CuI und 300 mg (0.42 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ gegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abgezogen, der Rückstand in wenig DCM gelöst und chromatographisch an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 4:1 nach Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

5 Ausbeute: 2.76 g (66.6 % d. Theorie)

C₁₆H₁₄ BrNO (M= 316,20)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 316/318 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 316/318

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

10 2.20b 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 800 mg (2.53 mmol) {4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-ynyl]-phenyl}-methanol in 17 mL DCM werden 0.24 mL (3.04 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben und dann eine Lösung von 0.52 mL Ethyldiisopropylamin in 3 mL DCM zugetropft. Man rührt weitere 30 min bei 0°C, gibt

15 0.51 mL (6.08 mmol) Pyrrolidin zu, erwärmt auf RT und hält das Reaktionsgemisch 5 h bei dieser Temperatur. Zur Vervollständigung der Reaktion werden nochmals 0.26 mL (3 mmol) Pyrrolidin zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt mit 10 mL Wasser und 20 mL EtOAc, säuert mit 1 M HCl an und trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird mit 2 M Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt, mit 20

20 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 630.0 mg (67.4 % d. Theorie)

C₂₀H₂₁ BrN₂ (M= 369,308)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 369/371 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 369/371

25 Retentionszeit HPLC: 6.08 min (Methode A)

2.20c 5-(2,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

Zu einer Suspension von 60 mg (0.16 mmol) 5-Brom-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin und 63 mg (0.32 mmol) 2,4-Dichlorphenylboronsäure in 4 mL

30 1,4-Dioxan und 1 mL 2 M Na₂CO₃-Lösung werden 10 mg (0.01 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 110°C gerührt. Man engt i.vac. ein und extrahiert den Rückstand zweimal mit jeweils 15 mL EtOH. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

- 126 -

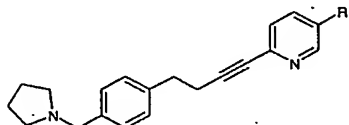
Ausbeute: 22.7 mg (32.2 % d. Theorie)

 $C_{26}H_{24}Cl_2N_2$ (M= 435,401)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437/439 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 435/437/439

Retentionszeit HPLC: 5.53 min (Methode C)

5

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 2.20c beschrieben hergestellt:



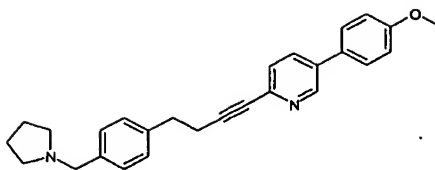
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
2.21		13.0	$C_{26}H_{25}BrN_2$	445/447 [M+H] ⁺	5.53 (C)
2.22		41.4	$C_{27}H_{28}N_2O$	397 [M+H] ⁺	3.39 (C)
2.23		30.8	$C_{26}H_{24}Cl_2N_2$	435/437/439 [M+H] ⁺	3.70 (A)
2.24		21.8	$C_{26}H_{24}F_2N_2$	403 [M+H] ⁺	7.21 (A)
2.25		7.5	$C_{28}H_{30}N_2O$	411 [M+H] ⁺	7.30 (A)

10

Beispiel 2.26

5-(4-Methoxy-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin

- 127 -



Hergestellt analog zu Beispiel 2.20c, nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit 10 mL Wasser und 20 mL EtOAc versetzt, über einen Glasfaserfilter filtriert, die organische Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet.

5 Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 17.4 mg (23.1 % d. Theorie)

C₂₇H₂₈N₂O₂ (M= 396,537)

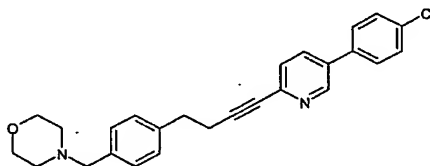
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 397 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 397

Retentionszeit HPLC: 8.15 min (Methode A)

10

Beispiel 2.27

4-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-morpholin



2.27a 4-(4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-ynyl]-benzyl)-morpholin

15 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 120 mg (0.38 mmol) {4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-ynyl]-phenyl}-methanol (Beispiel 2.20a) in 5 mL DCM werden 36 µL (0.46 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Man tropft langsam eine Lösung von 78 µL (0.46 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1 mL DCM zu, rührt weitere 30 min bei 0°C, gibt dann 80 µL (0.92 mmol) Morpholin zu, lässt auf RT erwärmen und hält das Reaktionsgemisch 2 h bei RT. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 20 mL EtOAc und 10 mL Wasser, säuert mit 1 M HCl an und trennt die Phasen. Die wässrige Phase wird mit 2 M Na₂CO₃-Lösung versetzt, mit 20 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das Produkt.

25 Ausbeute: 146 mg (100 % d. Theorie)

C₂₀H₂₁BrN₂O (M= 385,307)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 385/387 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 385/387

Retentionszeit HPLC: 5.92 min (Methode A)

2.27b 4-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-morpholin

Hergestellt analog Beispiel 2.20c aus 90 mg (0.23 mmol) 4-{4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-ynyl]-benzyl}-morpholin und 73 mg (0.47 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure.

Ausbeute: 17.5 mg (17.9 % d. Theorie)

$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

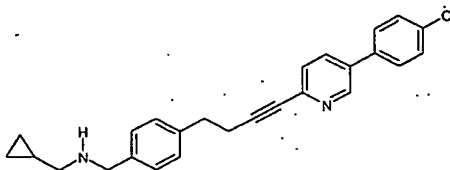
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

Retentionszeit HPLC: 7.51 min (Methode A)

10

Beispiel 2.28

(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin



2.28a (4-{4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-ynyl]-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin

15 Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 120 mg (0.38 mmol) {4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-ynyl]-phenyl}-methanol (Beispiel 2.20a) in 5 mL DCM werden 36 µL (0.46 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Man tropft langsam eine Lösung von 78 µL (0.46 mmol) Ethyldiisopropylamin in 1 mL DCM zu, rührt weitere 30 min bei 0°C, gibt dann 70 µL (0.92 mmol) C-Cyclopropyl-methylamin zu, lässt auf RT erwärmen und hält das
20 Reaktionsgemisch 21 h bei RT. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 78 µL C-Cyclopropyl-methylamin zugegeben und weiter 5.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird i.vac. eingeengt und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 2:1 nach Cyc/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 70.0 mg (49.9 % d. Theorie)

25 $C_{20}H_{21}BrN_2$ (M= 369,308)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 369/371 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 369/371

Retentionszeit HPLC: 6.55 min (Methode A)

2.28b (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin

Hergestellt analog Beispiel 2.20c aus 65 mg (0.18 mmol) (4-{4-[4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-but-3-ynyl]-benzyl}-cyclopropylmethyl-amin und 55 mg (0.35 mmol) 4-Chlor-phenylboronsäure.

Ausbeute: 15.4 mg (21.8 % d. Theorie)

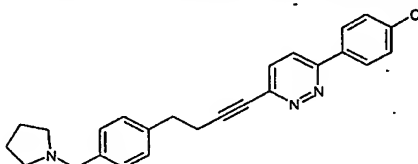
5 $C_{26}H_{25}ClN_2$ (M= 400,956)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403

Retentionszeit HPLC: 7.63 min (Methode A)

Beispiel 2.29

10 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridazin



2.29a 3-Chlor-6-(4-chlor-phenyl)-pyridazin

Unter Argon-Atmosphäre wird eine Lösung von 1.08 g (7.05 mmol) 3,6-Dichlor-pyridazin, 10 mL 2 M Na_2CO_3 -Lösung und 80 mg (0.14 mmol) Chlor(di-2-norbornylphosphino)(2'-dimethylamino-1-1'-biphenyl-2-yl)palladium(II) in 150 mL 1,4-Dioxan auf 110°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird eine Lösung von 1.13 g (7.05 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 50 mL 1,4-Dioxan innerhalb von 2 h zugetropft und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 100 mL Wasser versetzt, mit 100 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 567 mg (35.7 % d. Theorie)

$C_{10}H_6Cl_2N_2$ (M= 225,079)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227

R_f -Wert: 0.29 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2)

2.29b 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridazin

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 77 mg (0.34 mmol) 3-Chlor-6-(4-chlor-phenyl)-pyridazin und 73 mg (0.34 mmol) 1-(4-But-3-ynyl-benzyl)-pyrrolidin

- 130 -

(Beispiel 2e) in 4 mL DMF 0.1 mL (0.72 mmol) Triethylamin, 3 mg (0.02 mmol) CuI und 8 mg (0.01 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 20 min bei 100°C und 300 W in der Mikrowelle gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 mL Wasser versetzt, mit 10 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 6 mg (4.4 % d. Theorie)

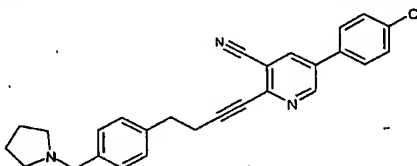
C₂₅H₂₄BrN₃ (M= 401,943)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 402/404 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 402/404

R_f-Wert: 0.66 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

Beispiel 2.30

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-nicotinnitril



15

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 50 mg (0.2 mmol) 2-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-nicotinnitril und 43 mg (0.2 mmol) 1-(4-But-3-ynyl-benzyl)-pyrrolidin in 2 mL DMF und 5 mL (20 mmol) Triethylamin 1.9 mg (0.1 mmol) CuI und 7 mg (0.1 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei 50°C gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 6.5 mg (7.6 % d. Theorie)

C₂₇H₂₄BrN₃ (M= 425,965)

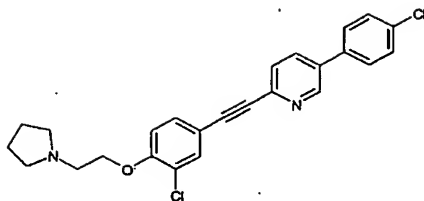
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425

Retentionszeit HPLC: 6.80 min (Methode A)

Beispiel 3.1:

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

30



3.1a 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylamin

- 5 Zu einer Lösung aus 53.5 g (300 mmol) 2-Amino-5-brompyridin und 50.0 g (313 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 1.0 L 1,4-Dioxan und 250 mL Methanol unter Argon werden nacheinander 300 mL (600 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung und 3.45 g (3.0 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium gegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei 110°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand in EtOAc und
- 10 Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH 20:1).

Ausbeute: 47 g (76.5 % d. Theorie)

C₁₁H₉ClN₂ (M= 204,661)

- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 205/207 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 205/207
Retentionszeit HPLC: 5.15 min (Methode A)

3.1b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin

- Zu einer Lösung von 38 g (190 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylamin in 400 mL
- 20 Tetrachlorkohlenstoff in einem gegen Lichteinfluss geschützten Kolben werden 40.5 mL (33 mmol) *tert*-Butylnitrit und 54 g (210 mmol) Iod gegeben und die Mischung wird 72 h bei RT gerührt. Es werden weitere 40.5 mL (33 mmol) *tert*-Butylnitrit, 54 g (210 mmol) Iod und 100 mL DCM zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand in 125 mL EtOAc und
- 25 50 mL Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird einmal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und eine Nacht über Aktivkohle gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 9:1).

Ausbeute: 35 g (58.4 % d. Theorie)

- 30 C₁₁H₇ClIN (M= 315,543)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 316/318 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 316/318

R_f-Wert: 0.87 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

3.1c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin

5 Zu einer Lösung von 34 g (110 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin in 300 mL Acetonitril und 150 mL THF unter einer Argon-Atmosphäre werden nacheinander 34.9 mL (250 mmol) Triethylamin und 20.8 mL (150.0 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan gegeben. Dann werden 803 mg (1.10 mmol) Pd(dppf)Cl₂ und 209 mg (1.10 mmol) CuI zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel
10 wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 8:2).

Ausbeute: 15.3 g (48.7 % d. Theorie)

C₁₆H₁₆ClNSi (M= 285,852)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 286/288 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 286/288

15 Retentionszeit HPLC: 7.10 min (Methode A)

3.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 5.8 g (20.3 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin in 200 mL DCM bei 0°C 6.6 g (21.0 mmol) TBAF
20 zugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h gerührt, wobei die Reaktionstemperatur langsam auf RT ansteigt. Es wird auf 50 mL Wasser gegeben und die organische Phase wird viermal mit je 50 mL Wasser extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und über Aktivkohle filtriert. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1).

25 Ausbeute: 3.9 g (90.0 % d. Theorie)

C₁₃H₈ClN (M= 213,668)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216

R_f-Wert: 0.87 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:2)

30 3.1e 1-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 207 mg (1.00 mmol) 4-Brom-2-chlor-phenol in 5 mL DMF wird 415 mg (3.00 mmol) K₂CO₃ und 170 mg (1.00 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid gegeben und das Gemisch 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 mL

EtOAc verdünnt, einmal mit 30 mL Wasser und zweimal mit je 30 mL halbgesättigter NaHCO₃-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH 9:1).

5 Ausbeute: 100 mg (32.8 % d. Theorie)

C₁₂H₁₅BrClNO (M= 304,616)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 304/306/308

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 304/306/308

Retentionszeit HPLC: 5.59 min (Methode A)

10 3.1f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 71 mg (0.33 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 100 mg (0.33 mmol) 1-[2-(4-Brom-2-chlor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 3.0 mL DMF nacheinander 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin, 11 mg (0.02 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 2.9 mg (0.015 mmol) CuI zugegeben. Die Mischung wird 10 min bei 100 °C und 200 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 30 mL EtOAc verdünnt, zweimal mit halbgesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit HPLC-MS.

Ausbeute: 12 mg (8.3 % d. Theorie)

20 C₂₅H₂₂Cl₂N₂O (M= 437,373)

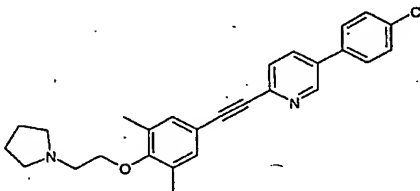
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439/441

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439/441

R_f-Wert: 0.28 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 3.2

25 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



3.2a 1-[2-(4-Brom-2,6-dimethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 201 mg (1.00 mmol) 4-Brom-2,6-dimethyl-phenol und 170 mg (1.00 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 200 mg (67.1 % d. Theorie)

$C_{14}H_{20}BrNO$ (M= 298,226)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300

Retentionszeit HPLC: 5.76 min (Methode A)

3.2b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3,5-dimethyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

10 Analog Beispiel 3.1f wird aus 200 mg (0.67 mmol) 1-[2-(4-Brom-2,6-dimethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 143 mg (0.67 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 5 mg (1.7 % d. Theorie)

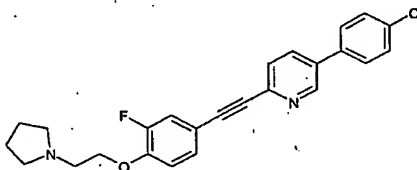
$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430,982)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 3.3

20 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



3.3a 1-[2-(4-Brom-2-fluor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

25 Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) werden aus 0.57 mL (5.24 mmol) 4-Brom-2-fluor-phenol und 1.02 g (6.00 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.16 g (76.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}BrFO$ (M= 288,162)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 288/290 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 288/290

30 R_f-Wert: 0.21 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1).

3.3b 1-[2-(2-Fluor-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-fluor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (1.10 g, 3.82 mmol).

5 Ausbeute: 1.13 g (88.3 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}FINO$ (M= 335,162)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 336

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 336

Retentionszeit HPLC: 4.79 min (Methode A)

10 3.3c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(2-Fluor-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (300 mg, 0.90 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (201 mg, 0.94 mmol).

Ausbeute: 150 mg (39.8 % d. Theorie)

15 $C_{25}H_{22}ClFIN_2O$ (M= 420,918)

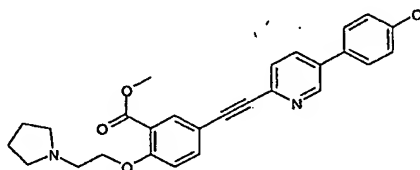
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423

Retentionszeit HPLC: 7.18 min (Methode A)

Beispiel 3.4

20 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester



3.4a 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

25 Analog Beispiel 3.1.e (Acetonitril statt DMF) wird aus 10.0 g (36.0 mmol) 5-Iod-salicylsäuremethylester und 6.12 g (36.0 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 12.0 g (88.8 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}INO_3$ (M= 375,209)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.4b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

5 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester (3.0 g, 8.0 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (1.76 g, 8.24 mmol).

Ausbeute: 1.02 g (26.9 % d. Theorie)

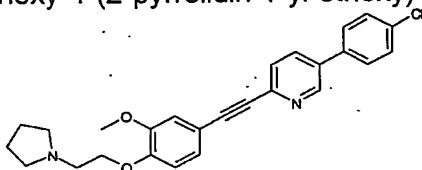
C₂₇H₂₅ClN₂O₃ (M= 460,965)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463

Retentionszeit HPLC: 7.49 min (Methode A)

Beispiel 3.5

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



15

3.5a 1-[2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 6.0 g (29.6 mmol) 4-Brom-2-methoxy-phenol und 5.63 g (33.1 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das

20 Produkt erhalten.

Ausbeute: 3.96 g (44.6 % d. Theorie)

C₁₃H₁₈BrNO₂ (M= 300,198)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 300/302 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 300/302

Retentionszeit HPLC: 4.67 min (Methode A)

25

3.5b 1-[2-(4-Iod-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (3.90 g, 13.0 mmol).

Ausbeute: 4.19 g (92.9 % d. Theorie)

30 C₁₃H₁₈INO₂ (M= 347,198)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 348gef.: Molpeak (M+H)⁺: 348

Retentionszeit HPLC: 4.65 min (Methode A)

3.5c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (300 mg, 0.86 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (194 mg, 0.91 mmol).

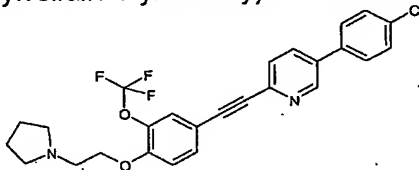
Ausbeute: 106 mg (28.3 % d. Theorie)

C₂₆H₂₅ClN₂O₂ (M= 432,954)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435

Retentionszeit HPLC: 7.44 min (Methode A)

Beispiel 3.6

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethoxy-phenylethynyl]-pyridin

**3.6a 4-Brom-2-trifluormethoxy-phenol**

Zu einer Lösung von 5.0 g (28.1 mmol) 2-Trifluormethoxy-phenol in 70 mL DCM wird bei -78°C 1.55 mL (30.3 mmol) Brom in 50 mL DCM tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und weitere 48 h gerührt. Dann werden 70 mL Na₂SO₃-Lösung zugegeben und so lange gerührt bis die orange Farbe verschwunden ist. Die Lösung wird mit DCM verdünnt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: PE nach PE:EtOAc 4:1).

Ausbeute: 5.36 g (74.3 % d. Theorie)

C₇H₄BrF₃O₂ (M= 257,008)ber.: Molpeak (M-H)⁻: 255/257gef.: Molpeak (M-H)⁻: 255/257

Retentionszeit HPLC: 8.18 min (Methode A)

3.6b 1-[2-(4-Brom-2-trifluormethoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 2.0 g (7.78 mmol) 4-Brom-2-trifluormethoxy-phenol und 1.53 g (33.1 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid
5 das Produkt erhalten.

Ausbeute: 0.49 g (17.8 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}BrF_3NO_2$ (M= 354,169)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 354/356 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 354/356

Retentionszeit HPLC: 5.82 min (Methode A)

10

3.6c 1-[2-(4-Iod-2-trifluormethoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-trifluormethoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (476 mg, 1.34 mmol).

Ausbeute: 540 mg (100.0 % d. Theorie)

15 $C_{13}H_{15}F_3INO_2$ (M= 401,170)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 402 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 402

Retentionszeit HPLC: 6.07 min (Methode A)

20

3.6d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethoxy-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-2-trifluormethoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (250 mg, 0.62 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (140 mg, 0.65 mmol).

Ausbeute: 116 mg (38.5 % d. Theorie)

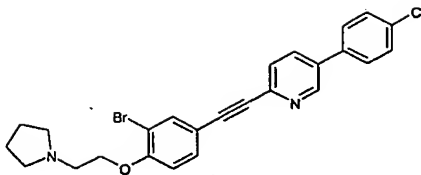
25 $C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M= 486,926)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 487/489

Retentionszeit HPLC: 8.09 min (Methode A).

Beispiel 3.7

30 **2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin**



3.7a 2-Brom-4-iod-phenol

Zu einer Lösung von 4.0 g (18.2 mmol) 4-Iod-phenol in 35 mL EtOAc wird bei RT 1.55 mL (30.3 mmol) Brom in 15 mL EtOAc tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt. Dann wird 75 mL Na₂SO₃-Lösung zugegeben und so lange gerührt bis die orange Farbe verschwunden ist. Die Lösung wird mit DCM verdünnt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Es wird eine 3.4:1.4:1.0 Mischung an 2-Brom-4-iod-phenol : 2,4-Dibrom-phenol : 4-Brom-phenol erhalten, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute an 2-Brom-4-iod-phenol: 2.60 g (47.9 % d. Theorie)

C₆H₄BrIO (M= 298,907)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 297/299 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 297/299

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7b 1-[2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 1.0 g (1.15 mmol, 59%ig) 2-Brom-4-iod-phenol und 626 mg (3.68 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten. Es wird eine 4.7:1.0:1.0 Mischung an 1-[2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin : 1-[2-(2,4-Dibrom-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin : 1-[2-(2-Brom-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin erhalten, die ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute 1-[2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin: 0.37 g (47.7 % d. Theorie)

C₁₂H₁₅ BrINO (M= 396,068)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 397/399 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 397/399

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7c 2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

- 140 -

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (278 mg, 0.34 mmol, 70%) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (110 mg, 0.52 mmol).

Ausbeute: 152 mg (64.3 % d. Theorie)

5 $C_{25}H_{22}BrClN_2O$ (M= 481,824)

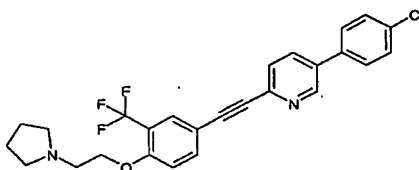
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483/485

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483/485

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Beispiel 3.8

10 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylethynyl]-pyridin



3.8a 4-Brom-2-trifluormethyl-phenol

Eine Lösung von 3.0 g (11.8 mmol) 4-Brom-1-methoxy-2-trifluormethyl-benzol in 20 mL
 15 1 M HBr in Eisessig wird 60 h bei 90°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 300 mL Wasser verdünnt, mit K₂CO₃ auf pH 7 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit 40 mL viertel-gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

20 Ausbeute: 1.20 g (42.3 % d. Theorie)

$C_7H_4BrF_3O$ (M= 241,009)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 239/241

gef.: Molpeak (M-H)⁻: 239/241

Retentionszeit HPLC: 8.37 min (Methode A)

25 3.8b 1-[2-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 1.20 g (4.98 mmol) 4-Brom-2-trifluormethyl-phenol und 850 mg (5.00 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 400 mg (23.8 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}BrF_3NO$ (M= 338,170)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 338/340

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 338/340

Retentionszeit HPLC: 5.91 min (Methode A)

3.8c 1-[2-(4-Iod-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (400 mg, 1.18 mmol).

Ausbeute: 350 mg (76.8 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}F_3INO$ (M= 385,170)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 386

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 386

Retentionszeit HPLC: 6.01 min (Methode A)

3.8d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-3-trifluormethyl-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-2-trifluormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (180 mg, 0.47 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (83 mg, 0.39 mmol).

Ausbeute: 35 mg (19.1 % d. Theorie)

$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O$ (M= 470,926)

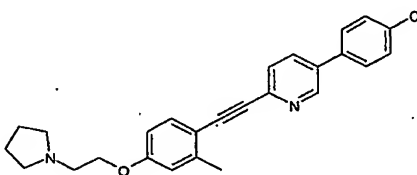
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 471/473

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 471/473

Retentionszeit HPLC: 8.23 min (Methode A)

Beispiel 3.9

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



3.9a 1-[2-(4-Brom-3-methyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 1.0 g (5.35 mmol) 4-Brom-3-methyl-phenol und 909 mg (5.35 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (79.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}BrNO$ (M= 284,199)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286

Retentionszeit HPLC: 3.64 min (Methode B)

5 3.9b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
Zu einer Lösung von 80 mg (0.37 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 106
mg (0.37 mmol) 1-[2-(4-Brom-3-methyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 3.0 mL DMF in
einer Argonatmosphäre werden nacheinander 0.13 mL (1.00 mmol) Triethylamin, 22 mg
(0.02 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium und 3.7 mg (0.02 mmol) CuI
10 gegeben. Die Mischung wird 15 min bei 100 °C und 200 Watt in der Mikrowelle gerührt.
Die Reaktionslösung wird mit 30 mL EtOAc verdünnt, mit halbgesättigter NaHCO₃-
Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das
Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether
verrieben. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung mittels
15 HPLC-MS.

Ausbeute: 5.0 mg (3.2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

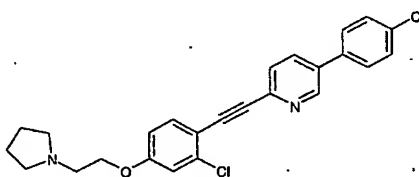
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

20

Beispiel 3.10

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



25

3.10a 1-[2-(4-Brom-3-chlor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 820 mg (4.82 mmol) 4-Brom-3-chlor-phenol und 1.0 g (4.82 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

30 Ausbeute: 1.20 g (81.7 % d. Theorie)

C₁₂H₁₅BrClNO (M= 304,616)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 304/306/308

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 304/306/308

Retentionszeit HPLC: 3.69 min (Methode B)

5 3.10b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 80 mg (0.37 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 114 mg (0.37 mmol) 1-[2-(4-Brom-3-chlor-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 3.0 mL DMF nacheinander 0.13 mL (1.00 mmol) Triethylamin, 22 mg (0.02 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium und 3.7 mg (0.02 mmol) CuI gegeben. Die
10 Mischung wird 15 min bei 100 °C und 200 W in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 40 mL EtOAc verdünnt, zweimal mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit *tert*-Butylmethylether verrieben. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt
15 durch Säulenchromatographie mit HPLC-MS.

Ausbeute: 12.0 mg (7.3 % d. Theorie)

C₂₅H₂₂Cl₂N₂O (M= 437,373)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439/441

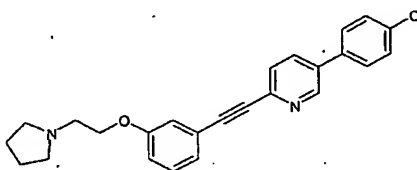
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 437/439/441

Retentionszeit HPLC: 4.91 min (Methode B)

20

Beispiel 3.11

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



25

3.11a 1-[2-(3-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 1.06 g (4.82 mmol) 3-Iod-phenol und 820 mg (4.82 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (78.5 % d. Theorie)

30 C₁₂H₁₆INO (M= 317,172)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 318 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 318

Retentionszeit HPLC: 5.01 min (Methode A)

3.11b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

5 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(3-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (119 mg, 0.37 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 14 mg (9.3 % d. Theorie)

C₂₅H₂₃ClN₂O (M= 402,928)

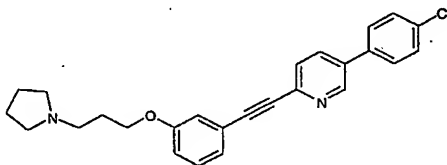
10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

Retentionszeit HPLC: 4.07 min (Methode A)

Beispiel 3.12

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylethynyl]-pyridin

15



3.12a 1-[3-(3-Iod-phenoxy)-propyl]-pyrrolidin

20 Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 2.7 g (12.2 mmol) 3-Iod-phenol und 1.80 mg (12.2 mmol) *N*-(3-Chlorpropyl)-pyrrolidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 3.60 g (89.2 % d. Theorie)

C₁₃H₁₈INO (M= 331,199)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332

Retentionszeit HPLC: 5.42 min (Methode A)

25

3.12b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(3-pyrrolidin-1-yl-propoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[3-(3-Iod-phenoxy)-propyl]-pyrrolidin (124 mg, 0.37 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

30 Ausbeute: 54 mg (34.6 % d. Theorie)

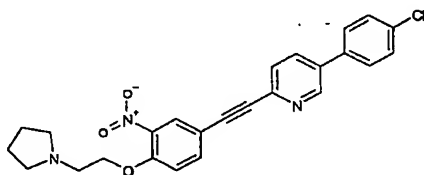
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416,955)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418

Retentionszeit HPLC: 4.99 min (Methode B)

5 Beispiel 3.13

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



10 3.13a 1-[2-(4-Brom-2-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 10.5 g (48.2 mmol) 4-Brom-3-nitrophenol und 8.2 mg (48.2 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.0 g (6.6 % d. Theorie)

15 $C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ (M= 315,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 315/317 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 315/317

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.13b 1-[2-(4-Iod-2-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-2-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (1.0 g, 2.22 mmol).

Ausbeute: 600 mg (74.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{15}IN_2O_3$ (M= 362,17)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 363 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 363

25 R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.13c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-2-nitro-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (600 mg, 1.66 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (363 mg, 1.70 mmol).

30

Ausbeute: 100 mg (13.1 % d. Theorie)

C₂₅H₂₂ClN₃O₃ (M= 447,93)

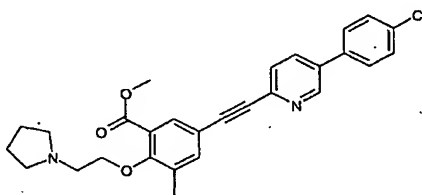
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 448/450

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

5

Beispiel 3.14

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoessäuremethylester



10

3.14a 2-Hydroxy-5-iod-3-methyl-benzoessäure

Zu einer Lösung von 4.0 g (24.1 mmol) 2-Hydroxy-3-methyl-benzoessäuremethylester, 3.6 g (24.1 mmol) NaI, 0.96 g (24.1 mmol) NaOH in 100 mL MeOH wird bei -5°C über 40 min 14.9 mL (24.1 mmol) Natriumhypochlorit-Lösung (10 Gewichtsprozent in Wasser) zugetropft. Die Reaktion wird 30 min bei -5°C und 5 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand wird in 80 mL Wasser und 50 mL DCM aufgenommen. Nach Sättigung der organischen Phase mit NaCl wird diese zweimal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

20

Ausbeute: 7.25 g (108 % d. Theorie)

C₈H₇IO₃ (M= 278,048)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 279

25 Retentionszeit HPLC: 8.41 min (Methode A)

3.14b 2-Hydroxy-5-iod-3-methyl-benzoessäuremethylester

Eine Lösung von 2.0 g (7.19 mmol) 2-Hydroxy-5-iod-3-methyl-benzoessäure in 5.0 mL Thionylchlorid (69.0 mmol) wird 20 min bei 80°C gerührt. Thionylchlorid wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 20 mL MeOH versetzt und 20 min bei RT gerührt. Das

30

- 147 -

Produkt fällt aus der Reaktion aus. MeOH wird bis auf 5 mL i.vac. entfernt und der Rückstand wird abgesaugt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1.14 g (54.3 % d. Theorie)

$C_9H_9IO_3$ (M= 292,075)

5 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 291 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 291

R_F-Wert: 0.96 (Kieselgel, EtOAc)

3.14c 5-Iod-3-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

10 Analog Beispiel 3.1e wird aus 1.1 g (3.77 mmol) 2-Hydroxy-5-iod-3-methyl-benzoesäure-methylester und 641 mg (3.77 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 347 mg (23.7 % d. Theorie)

$C_{15}H_{20}INO_3$ (M= 389,236)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 390 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 390

15 Retentionszeit HPLC: 6.20 min (Methode A)

3.14d 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-3-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester (150 mg, 0.39 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (112 mg, 0.53 mmol).

Ausbeute: 31 mg (17.1 % d. Theorie)

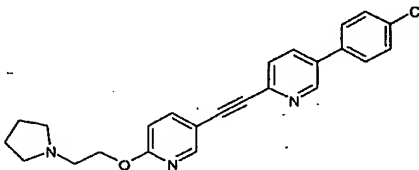
$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (M= 474,992)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477

25 Retentionszeit HPLC: 8.11 min (Methode A)

Beispiel 3.15

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-5-yl-ethynyl]-pyridin



3.15a 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin

Zu einer Lösung von 0.76 mL (6.14 mmol) N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin in 20 mL DMF werden bei RT 280 mg (7.00 mmol, 60%) NaH gegeben. Die Reaktionslösung wird 45 min bei RT gerührt und dann 1.35 g (5.53 mmol) 2,5-Dibrompyridin zugegeben. Die Lösung wird 16 h bei 70°C gerührt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in 100 mL EtOAc und 50 mL Wasser aufgenommen und die organische Phase wird mit 40 mL gesättigter NaCl-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: Cyc/EtOAc 1:1 nach EtOAc).

Ausbeute: 926 mg (61.8 % d. Theorie)

C₁₁H₁₅BrN₂O (M= 271,159)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

3.15b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-5-yl-ethinyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin (90 mg, 0.33 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 19 mg (13.8 % d. Theorie)

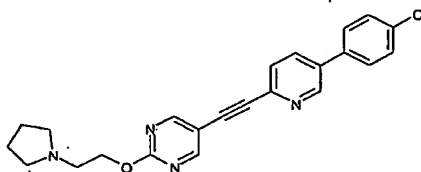
C₂₄H₂₂ClN₃O (M= 403,915)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Beispiel 3.16

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidin

**3.16a 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidin**

Zu einer Lösung von 0.17 mL (1.38 mmol) N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin in 10 mL THF werden bei RT 50 mg (1.15 mmol, 60%) NaH gegeben. Die Reaktionslösung wird 15 min bei RT gerührt und dann werden 200 mg (1.03 mmol) 5-Brom-2-chlorpyrimidin zugegeben. Die Lösung wird 16 h bei RT gerührt. 10 mL Wasser werden zugegeben und die wässrige Phase mit 20 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Ausbeute: 200 mg (71.1 % d. Theorie)

C₁₀H₁₄BrN₃O (M= 272,147)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274
R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.16b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidin

- Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 56 mg (0.26 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 71 mg (0.26 mmol) 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrimidin in 3.0 mL DMF nacheinander 0.11 mL (0.79 mmol) Triethylamin, 7 mg (0.01 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium und 1.3 mg (0.01 mmol) CuI gegeben. Die Mischung wird 20 min bei 100 °C und 300 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 20 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit HPLC-MS.

Ausbeute: 7 mg (6.6 % d. Theorie)

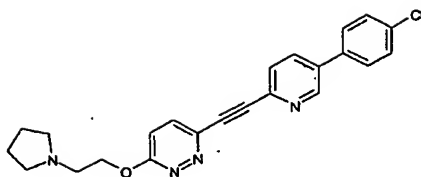
C₂₃H₂₁ClN₄O (M= 404,903)

- 25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407
R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Beispiel 3.17

3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridazin

- 150 -



3.17a 3-Chlor-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridazin

Zu einer Lösung von 0.50 mL (4.04 mmol) N-(2-Hydroxyethyl)pyrrolidin in 50 mL THF werden bei 0°C 175 mg (4.01 mmol, 55%) NaH gegeben. Die Reaktionslösung wird 60 min gerührt und dabei auf RT erwärmt. 500 mg (3.26 mmol) 3,6-Dichlor-pyridazin werden zugegeben. Die Lösung wird 5 h bei RT gerührt. 50 mL Wasser werden zugegeben und die wässrige Phase mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Ausbeute: 652 mg (87.9 % d. Theorie)

C₁₀H₁₄ClN₃O (M= 227,696)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 228/230 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 228/230
R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.17b 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridazin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 57 mg (0.27 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 61 mg (0.26 mmol) 3-Chlor-6-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridazin in 3.0 mL DMF nacheinander 0.11 mL (0.79 mmol) Triethylamin, 4 mg (0.01 mmol) Chlor(di-2-norbornylphosphino)(2'-dimethylamino-1-1'-biphenyl-2-yl)palladium(II) und 1.2 mg (0.01 mmol) CuI gegeben. Die Mischung wird 20 min bei 100 °C und 300 Watt in der Mikrowelle gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 20 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit HPLC-MS.

Ausbeute: 3 mg (2.9 % d. Theorie)

C₂₃H₂₁ClN₄O (M= 404,903)

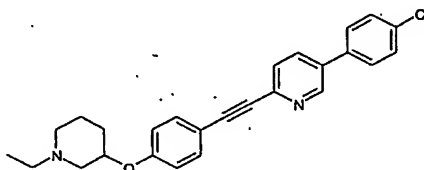
- 151 -

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 405/407

Retentionszeit HPLC: 6.39 min (Methode A)

Beispiel 3.18

5 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylethynyl]-pyridin



3.18a 3-(4-Brom-phenoxy)-1-ethyl-piperidin

10 Zu einer Lösung von 289 mg (1.00 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol und 0.27 mL (2.00 mmol) N-Ethyl-3-hydroxypiperidin in 1.0 mL Toluol werden 652 mg (2.00 mmol) Cäsiumcarbonat, 36 mg (0.20 mmol) 1,10-Phenanthrolin und 19 mg (0.10 mmol) CuI gegeben. Die Reaktionsmischung wird 36 h bei 110°C gerührt und dann mit 10 mL Wasser und 10 mL EtOAc versetzt. Nach Filtration wird die wässrige Phase mit 10 mL

15 EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc).

Ausbeute: 100 mg (35.2 % d. Theorie)

C₁₃H₁₈BrNO (M= 284,199)20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc)

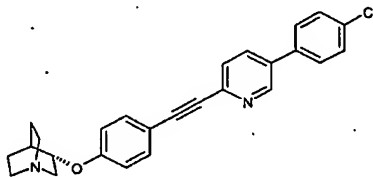
3.18b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-ethyl-piperidin-3-yloxy)-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 3-(4-Brom-phenoxy)-1-ethyl-piperidin (90 mg, 0.32 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (68 mg, 0.32

25 mmol).

Ausbeute: 24 mg (18.1 % d. Theorie)

C₂₆H₂₅ClN₂O (M= 416,955)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/41930 R_f-Wert: 0.69 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Beispiel 3.19**(S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan**

5

3.19a (S)-3-(4-Brom-phenoxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan

Analog Beispiel 3.18a wird aus 577 mg (2.00 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol und 254 mg (2.00 mmol) (S)-(+)-3-Hydroxychinuclidin das Produkt erhalten.

10 Ausbeute: 170 mg (30.1 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrNO$ (M= 282,183)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 282/284 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 282/284

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

15 **3.19b (S)-3-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan**

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (S)-3-(4-Brom-phenoxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (170 mg, 0.62 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (100 mg, 0.47 mmol).

20 Ausbeute: 3.4 mg (1.8 % d. Theorie)

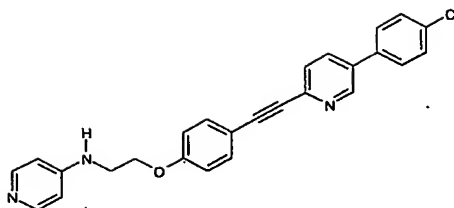
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M= 414,939)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

25 **Beispiel 3.20**

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyridin-4-yl-amin



3.20a Pyridin-4-yl-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester

Zu einer Lösung von 1.50 g (7.72 mmol) Pyridin-4-yl-carbaminsäure-*tert*-butylester in 80 mL DMF wird bei 0°C 309 mg (7.72 mmol, 60%) NaH gegeben. Die Reaktion wird 1 h gerührt und dabei auf RT erwärmt. 2.09 g (10.00 mmol) 2-(2-Bromethoxy)tetrahydro-2H-pyran in 20 mL DMF wird innerhalb von 10 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt und mit 50 mL Wasser und 100 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyc/EtOAc 7:3).

Ausbeute: 1.08 g (43.4 % d. Theorie)

C₁₇H₂₆BrN₂O₄ (M= 322,408)

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/Cyc 8:2)

3.20b 2-(Pyridin-4-ylamino)-ethanol

Zu einer Lösung von 1.08 g (3.35 mmol) Pyridin-4-yl-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-carbaminsäure-*tert*-butylester in DCM wird bei 0°C Trifluoressigsäure zugegeben, auf RT erwärmt und 16 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C abgekühlt und mit gesättigter K₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit 50 mL EtOAc extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Ausbeute: 120 mg (25.9 % d. Theorie)

C₇H₁₀N₂O (M= 138,171)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 139

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 139

R_F-Wert: 0.18 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.20c [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-pyridin-4-yl-amin

Analog Beispiel 3.18a wird aus 251 mg (0.87 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol und 120 mg (0.86 mmol) 2-(Pyridin-4-ylamino)-ethanol das Produkt erhalten.

Ausbeute: 90 mg (35,4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{13}BrN_2O$ (M= 293,165)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 293/295 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 293/295

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.20d [2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyridin-4-yl-amin

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus [2-(4-Brom-phenoxy)-ethyl]-pyridin-4-yl-amin (90 mg, 0.31 mmol).

Ausbeute: 95 mg (91.0 % d. Theorie)

$C_{13}H_{13}IN_2O$ (M= 340,166)

Retentionszeit HPLC: 5.86 min (Methode A)

15 3.20e (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyridin-4-yl-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus [2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyridin-4-yl-amin (95 mg, 0.28 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (70 mg, 0.33 mmol).

Ausbeute: 30 mg (25.2 % d. Theorie)

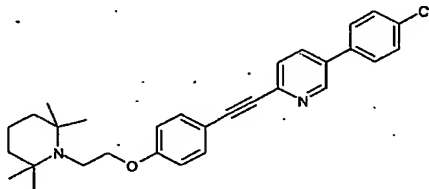
20 $C_{26}H_{20}ClN_3O$ (M= 425,922)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428

R_f-Wert: 0.38 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Beispiel 3.21

25 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin



3.21a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 500 mg (2.27 mmol) 4-Iod-phenol und 500 mg (2.08 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 673 mg (83.5 % d. Theorie)

$C_{17}H_{26}INO$ (M= 387,307)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 388 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 388

R_F-Wert: 0.79 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

3.21b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-2,2,6,6-tetramethyl-piperidin (260 mg, 0.67 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (155 mg, 0.73 mmol).

Ausbeute: 31 mg (9.8 % d. Theorie)

$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M= 473,063)

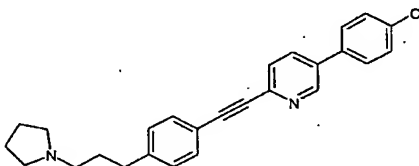
15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475

R_F-Wert: 0.21 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

Beispiel 3.22

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylethynyl]-pyridin

20



3.22a 3-(4-Brom-phenyl)-propionaldehyd

Zu einer Lösung von 5.0 g (17,32 mmol) 4-Brom-iod-benzol und 3.0 mL (43.67 mmol)

25 Allylalkohol in 30 mL DMF werden 210 mg (0.86 mmol) Pd(OAc)₂, 5.23 g (17.32 mmol) Tetra-n-butylammoniumchlorid und 3.6 g NaHCO₃ gegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 60°C gerührt und mit 50 mL Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird mit 50 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyc/EtOAc 3:1).

Ausbeute: 2.48 g (67.2 % d. Theorie)

C_9H_9BrO (M= 213,075)

5 ber.: Molpeak (M-H)⁻: 211/213 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 211/213

R_F-Wert: 0.43 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

3.22b 1-[3-(4-Brom-phenyl)-propyl]-pyrrolidin

10 Eine Lösung von 1.03 g (4.82 mmol) 3-(4-Brom-phenyl)-propionaldehyd und 0.41 mL (4.82 mmol) Pyrrolidin in 50 mL MeOH wird mit Eisessig auf pH 4-5 eingestellt. Dann werden 400 mg (6.05 mmol) NaBH₃CN portionsweise zugegeben und die Reaktion 3 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 30 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 50 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch

15 Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Ausbeute: 1.06 g (82.1 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}BrN$ (M= 268,199)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 268/270 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 268/270

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

20

3.22c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylethynyl]-pyridin

Analog Beispiel 3.16b (Pd(PPh₃)₂Cl₂ anstatt Tetrakis-triphenylphosphan-palladium) wird aus 72 mg (0.27 mmol) 1-[3-(4-Brom-phenyl)-propyl]-pyrrolidin und 57 mg (0.27 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin das Produkt erhalten.

25 Ausbeute: 10 mg (9,6 % d. Theorie)

$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M= 400,956)

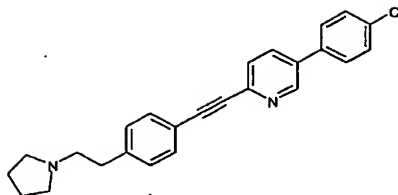
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403

Retentionszeit HPLC: 6.94 min (Methode A)

30 **Beispiel 3.23**

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylethynyl]-pyridin

- 157 -



3.23a 1-[2-(4-Brom-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 1.0 g (4.23 mmol) 4-Brom-phenethylamin Hydrochlorid, 1.8 g (13.0 mmol) K_2CO_3 und 200 mg (1.20 mmol) KI in 100 mL Acetonitril wird bei 75°C langsam 0.51 mL (4.23 mmol) 1,4-Dibrombutan in 20 mL Acetonitril zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 4 h bei 75°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 100 mL Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

Ausbeute: 540 mg (50.2 % d. Theorie)

 $C_{12}H_{16}BrN$ (M= 254,172)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 254/256R_f-Wert: 0.54 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

3.23b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-phenylethynyl]-pyridin

Analog Beispiel 3.16b wird aus 60 mg (0.23 mmol) 1-[2-(4-Brom-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin und 50 mg (0.23 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 8 mg (8.7 % d. Theorie)

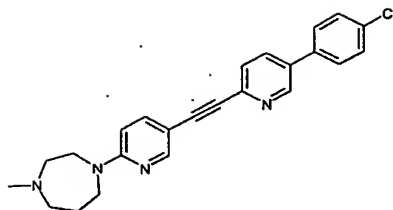
 $C_{25}H_{23}ClN_2$ (M= 386,928)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 387/389 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 387/389

Retentionszeit HPLC: 6.45 min (Methode A)

Beispiel 3.24

1-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl]-4-methyl-[1,4]diazepan

- 158 -



3.24a 1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-4-methyl-[1,4]diazepan

1.5 g (5.29 mmol) 5-Brom-2-iodbenzol und 1.5 mL (11.7 mmol) 1-Methylhomopiperazin
 5 werden 1.5 h auf 170°C erwärmt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden 40 mL halbgessättigte NaHCO₃-Lösung und 100 mL EtOAc zugegeben. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 85:15:1).

10 Ausbeute: 1.10 g (77.1 % d. Theorie)

C₁₁H₁₆BrN₃ (M= 270,174)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272

R_f-Wert: 0.57 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2)

15 3.24b 1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-4-methyl-[1,4]diazepan

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-4-methyl-[1,4]diazepan (472 mg, 1.75 mmol).

Ausbeute: 546 mg (98.5 % d. Theorie)

C₁₁H₁₆IN₃ (M= 317,175)

20 Retentionszeit HPLC: 4.56 min (Methode A)

3.24c 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-4-methyl-[1,4]diazepan

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-4-methyl-[1,4]diazepan (237 mg, 0.75 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (161 mg,
 25 0.75 mmol).

Ausbeute: 54 mg (17.9 % d. Theorie)

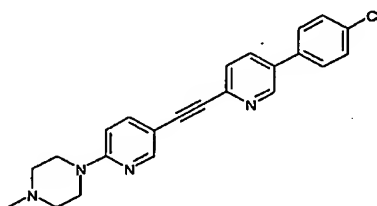
C₂₄H₂₃ClN₄ (M= 402,931)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

Retentionszeit HPLC: 6.79 min (Methode A)

Beispiel 3.25

1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-4-methyl-piperazin

**3.25a 1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-4-methyl-piperazin**

Analog Beispiel 3.24a wird aus 1.5 g (5.28 mmol) 5-Brom-2-iodpyridin und 1.3 mL (11.7 mmol) N-Methylpiperazin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.15 g (85.1 % d. Theorie)

10 $C_{10}H_{14}BrN_3$ (M= 256,147)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.25b 1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-4-methyl-piperazin

15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-4-methyl-piperazin (500 mg, 1.95 mmol).

Ausbeute: 532 mg (89.9 % d. Theorie)

$C_{10}H_{14}IN_3$ (M= 303,148)

Retentionszeit HPLC: 4.59 min (Methode A)

3.25c 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-4-methyl-piperazin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-4-methyl-piperazin (235 mg, 0.78 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (167 mg, 0.78 mmol).

25 Ausbeute: 15 mg (5.0 % d. Theorie)

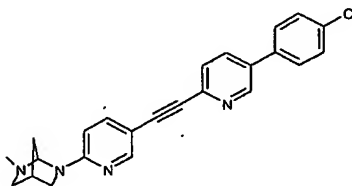
$C_{23}H_{21}ClN_4$ (M= 388,904)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391

Retentionszeit HPLC: 6.79 min (Methode A)

Beispiel 3.26

(1*S*, 4*S*)-2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan



5.

3.26a (1*S*, 4*S*)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

Eine Lösung von 300 mg (1.10 mmol) (1*S*, 4*S*)-2-Methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan dihydrobromid, 0.75 mL (4.40 mmol) Ethyldiisopropylamin und 270 mg (1.11 mmol) 2,5-Dibrompyridin in 1.5 mL *n*-Butanol werden 18 h bei 115°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit 10 mL EtOAc versetzt und mit 1 M HCl sauer gestellt. Die wässrige Phase wird zweimal mit 2 M K₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 70 mg (23.8 % d. Theorie)

15 C₁₁H₁₄BrN₃ (M= 268,158)

Retentionszeit HPLC: 4.07 min (Methode A)

R_f-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.26b (1*S*, 4*S*)-2-(5-Iod-pyridin-2-yl)-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (1*S*, 4*S*)-2-(5-Brom-pyridin-2-yl)-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan (70 mg, 0.26 mmol).

Ausbeute: 45 mg (54.7 % d. Theorie)

C₁₁H₁₄IN₃ (M= 315,159)

Retentionszeit HPLC: 4.18 min (Methode A)

25 R_f-Wert: 0.06 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.26c (1*S*, 4*S*)-2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (1*S*, 4*S*)-2-(5-Iod-pyridin-2-yl)-6-methyl-2,6-diaza-bicyclo[2.2.1]heptan (45 mg, 0.14 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (51 mg, 0.24 mmol).

Ausbeute: 6 mg (10.3 % d. Theorie)

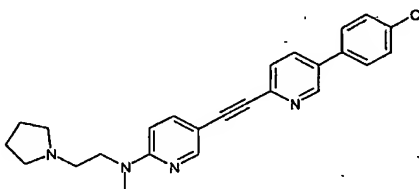
5 $C_{24}H_{21}ClN_4$ (M= 400,915)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403

Retentionszeit HPLC: 6.44 min (Methode A)

Beispiel 3.27

10 {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin



3.27a (5-Brom-pyridin-2-yl)-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

15 Analog Beispiel 3.24a (Reaktionszeit 2.5 h) wird aus 11.5 g (40.5 mmol) 5-Brom-2-iodpyridin und 6.3 mL (11.7 mmol) Methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 4.0 g (34.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M= 284,201)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286

20 R_f -Wert: 0.37 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 5.09 min (Methode A)

3.27b (5-Iod-pyridin-2-yl)-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

25 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (5-Brom-pyridin-2-yl)-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin (1.1 g, 3.87 mmol).

Ausbeute: 1.0 g (81.1 % d. Theorie)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M= 331,202)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332

Retentionszeit HPLC: 5.19 min (Methode A)

3.27c {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (5-Iod-pyridin-2-yl)-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin (100 mg, 0.30 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (65 mg, 0.30 mmol).

Ausbeute: 43 mg (34.2 % d. Theorie)

C₂₅H₂₅ClN₄ (M= 416,958)

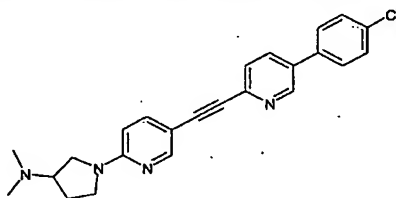
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

R_f-Wert: 0.25 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1).

Retentionszeit HPLC: 7.57 min (Methode A)

Beispiel 3.28

(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin



3.28a [1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

Eine Lösung vom 215 mg (0.88 mmol) 2,5-Dibrombenzol, 100 mg (0.88 mmol) 3-(Dimethylamino)-pyrrolidin und 0.60 mL (3.51 mmol) Ethyldiisopropylamin in 0.5 mL *n*-Butanol werden 30 min in der Mikrowelle bei 150°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand in 20 mL EtOAc und 10 mL Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit 1 M HCl sauer gestellt. Die Phasen werden getrennt und dann wird die wässrige Phase mit 2 M Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und mit 40 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 179 mg (75.6 % d. Theorie)

C₁₁H₁₆BrN₃ (M= 270,174)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.28b [1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus [1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin (160 mg, 0.59 mmol).

Ausbeute: 168 mg (89.5 % d. Theorie)

5. $C_{11}H_{16}IN_3$ (M= 317,175)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 318

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 318

Retentionszeit HPLC: 3.56 min (Methode A)

3.28c (1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus [1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin (160 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (108 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 8 mg (3.9 % d. Theorie)

15. $C_{24}H_{23}ClN_4$ (M= 402,931)

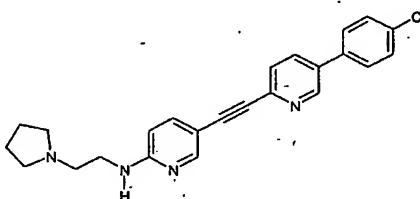
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

Retentionszeit HPLC: 6.37 min (Methode A)

Beispiel 3.29

20. {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin



3.29a (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Zu einer Lösung von 1.5 g (6.33 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 0.98 mL (7.60 mmol) 1-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin in 60 mL Toluol werden nacheinander 13.8 g (100.0 mmol) K_2CO_3 , 79 mg (0.12 mmol) 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl und 28 mg (0.12 mmol) $Pd(OAc)_2$ gegeben. Die Reaktion wird 40 h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand wird in 150 mL EtOAc und 100 mL Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das

Lösungsmittel i.vac. entfernt. Eine Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1 nach EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Ausbeute: 145 mg (8.5 % d. Theorie)

C₁₁H₁₆BrN₃ (M= 270,174)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272

R_F-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.29b {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

10 Analog Beispiel 3.16b wird aus 90 mg (0.33 mmol) (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin und 88 mg (0.41 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 4 mg (5.8 % d. Theorie)

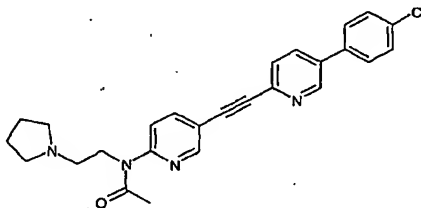
C₂₄H₂₃ClN₄ (M= 402,931)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

Retentionszeit HPLC: 6.71 min (Methode A)

Beispiel 3.30

20 *N*-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-*N*-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-acetamid



Zu einer Lösung von 89 mg (0.22 mmol) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin in 2 mL DCM wird 45 µL (0.48 mmol) Acetanhydrid gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei RT gerührt. Das
25 Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 62 mg (63.0 % d. Theorie)

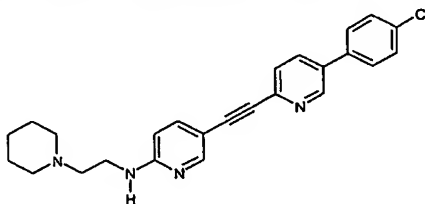
C₂₆H₂₅ClN₄O (M= 444,968)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

R_F-Wert: 0.38 (Alox, Cyc/EtOAc 1:1).

Beispiel 3.31

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin



5 3.31a (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin

800 mg (3.38 mmol) 2,5-Dibrombenzol und 1.0 g (7.80 mmol) N-(2-Aminoethyl)piperidin werden 45 min auf 170°C erwärmt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches werden 80 mL EtOAc zugegeben und filtriert. Das Filtrat wird zweimal mit je 40 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des
10 Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 85:15:2) gereinigt.

Ausbeute: 720 mg (75.0 % d. Theorie)

C₁₂H₁₈BrN₃ (M= 284,201)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286

15 R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.31b (5-Iod-pyridin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin (720 mg, 2.53 mmol).

20 Ausbeute: 750 mg (89.4 % d. Theorie)

C₁₂H₁₈IN₃ (M= 331,202)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332

Retentionszeit HPLC: 4.32 min (Methode A)

25 3.31c {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (5-Iod-pyridin-2-yl)-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin (397 mg, 1.20 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (256 mg, 1.20 mmol).

30 Ausbeute: 230 mg (46.0 % d. Theorie)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416,958)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

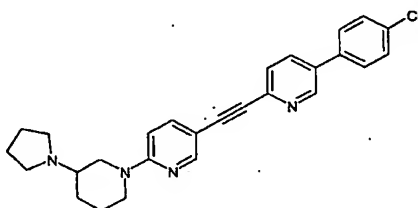
R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 7.26 min (Methode A)

5

Beispiel 3.32

5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl



10 3.32a 5'-Brom-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl

Analog Beispiel 3.31a (Reaktionszeit: 35 min bei 160°C) wird aus 2,37 g (10.0 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 1.6 g (10.4 mmol) 3-Pyrrolidin-1-yl-piperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 700 mg (21.8 % d. Theorie)

15 $C_{14}H_{20}BrN_3$ (M= 310,240)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 310/312 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 310/312

Retentionszeit HPLC: 5.06 min (Methode B)

3.32b 5'-Iod-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5'-Brom-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl (700 mg, 2.26 mmol).

Ausbeute: 700 mg (86.9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{20}IN_3$ (M= 357,240)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 358 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 358

25 Retentionszeit HPLC: 5.20 min (Methode A)

3.32c 5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5'-Iod-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl (179 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (107 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 120 mg (54.2 % d. Theorie)

5 $C_{27}H_{27}ClN_4$ (M= 442,996)

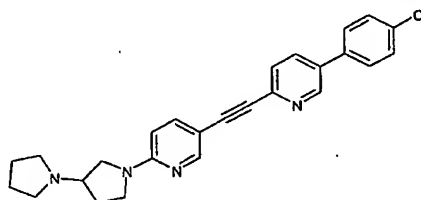
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 7.40 min (Methode A)

10 **Beispiel 3.33**

1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl



3.33a 1'-Benzyl-[1,3']bipyrrolidinyl

15 Zu einer Lösung von 1.23 mL (15.0 mmol) Pyrrolidin und 2.41 mL (15.0 mmol) N-Benzylpyrrolidinon in 100 mL THF werden 3.82 g (18.0 mmol) NaBH(OAc)₃ gegeben und mit 2 mL Essigsäure sauer gestellt. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 200 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und zweimal mit je 200 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2).

20

Ausbeute: 1.80 g (52.1 % d. Theorie)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M= 230,356)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 231 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 231

R_F-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

25

3.33b [1,3']Bipyrrolidinyl

Zu einer Lösung von 1.80 g (7.42 mmol) 1'-Benzyl-[1,3']bipyrrolidinyl in 80 mL MeOH werden 180 mg 10% Pd/C gegeben. Die Reaktionslösung wird 5 h bei RT und 3 bar H₂ gerührt. Weitere 180 mg 10% Pd/C werden zugegeben und nach 4 h 100 mg

Palladiumhydroxid. Die Reaktion wird weitere 6 h bei RT und 3 bar H₂ gerührt. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 900 mg (86.5 % d. Theorie)

C₈H₁₆N₂ (M= 140,230)

5 R_F-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2)

3.33c 1'-(5-Brom-pyridin-2-yl)-[1,3']bipyrrolidinyl

Analog Beispiel 3.31a (Reaktionszeit: 60 min bei 170°C) wird aus 1.52 g (6.40 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 0.90 g (6.42 mmol) [1,3']Bipyrrolidinyl das Produkt erhalten.

10 Ausbeute: 700 mg (36.8 % d. Theorie)

C₁₃H₁₈BrN₃ (M= 296,213)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

15 3.33d 1'-(5-Iod-pyridin-2-yl)-[1,3']bipyrrolidinyl

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1'-(5-Brom-pyridin-2-yl)-[1,3']bipyrrolidinyl (700 mg, 2.36 mmol).

Ausbeute: 650 mg (80.1 % d. Theorie)

C₁₃H₁₈IN₃ (M= 343,213)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 344 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 344

Retentionszeit HPLC: 3.95 min (Methode A)

3.33e 1'-(5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl)-[1,3']bipyrrolidinyl

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1'-(5-Iod-pyridin-2-yl)-

25 [1,3']bipyrrolidinyl (172 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (107 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 65 mg (30.3 % d. Theorie)

C₂₆H₂₅ClN₄ (M= 428,969)

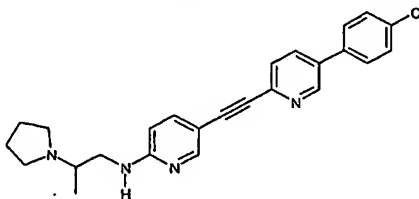
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431

30 R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 6.71 min (Methode A)

Beispiel 3.34

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin



3.34a *N*-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-chlor-propionamid

Zu einer Lösung von 3.46 g (20.0 mmol) 2-Amino-5-brompyridin und 6.12 mL (44.0 mmol) Triethylamin in 80 mL DCM wird bei 0°C 2.14 mL (22.0 mmol) 2-Chlorpropionsäurechlorid in 5 mL DCM zugetropft. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung wird weitere 1.5 h bei RT gerührt. Nochmals wird 0.40 mL (4.12 mmol) 2-Chlorpropionsäurechlorid zugegeben und die Lösung eine weitere Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 80 mL Wasser versetzt, einmal mit 80 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit wenig EtOAc verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 3.50 g (66.4 % d. Theorie)

C₈H₈BrClN₂O (M= 263,523)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 263/265/267 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 263/265/267
R_f-Wert: 0.85 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

3.34b *N*-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

Zu einer Lösung von 3.5 g (13.3 mmol) *N*-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-chlor-propionamid in 50 mL DMF werden nacheinander 4.01 g (29.0 mmol) K₂CO₃ und 1.19 mL (14.5 mmol) Pyrrolidin gegeben. Die Reaktion wird 3 Tage bei RT gerührt und mit 150 mL Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE/EtOAc 4:6 nach EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.80 g (45,4 % d. Theorie)

C₁₂H₁₆BrN₃O₃ (M= 298,185)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300

Retentionszeit HPLC: 4.21 min (Methode A)

- 170 -

3.34c (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 1.8 g (6.04 mmol) *N*-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid in 30 mL THF 6.00 mL (6.00 mmol) 1 M Lithiumaluminiumhydrid-Lösung in THF so zugegeben, dass die
5 Innentemperatur 4°C nicht übersteigt. Die Reaktionslösung wird weitere 20 min bei 0°C gerührt. EtOAc wird vorsichtig zugegeben, der Aluminiumkomplex wird mit 0.2 mL Wasser, dann mit 0.2 mL 15% Natronlauge-Lösung und schliesslich mit 0.6 mL Wasser zersetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat mit 50 mL EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit 30 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung
10 gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Ausbeute: 700 mg (40.8 % d. Theorie)

C₁₂H₁₈BrN₃ (M= 284,201)15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286R_f-Wert: 0.32 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 4.63 min (Methode A)

3.34d (5-Iod-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (5-Brom-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin (600 mg, 2.11 mmol).

Ausbeute: 560 mg (80.1 % d. Theorie)

3.34e {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin

25 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (5-Iod-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin (250 mg, 0.76 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (165 mg, 0.77 mmol).

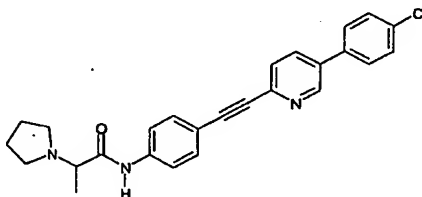
Ausbeute: 95 mg (29.5 % d. Theorie)

30 C₂₅H₂₅ClN₄ (M= 416,958)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

Retentionszeit HPLC: 7.19 min (Methode A)

Beispiel 3.35

N-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

**3.35a 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenylamin**

- 5 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-Iodanilin (732 mg, 3.28 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (700 mg, 3.28 mmol).

Ausbeute: 440 mg (44.1 % d. Theorie)

$C_{19}H_{13}ClN_2$ (M= 304,782)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 305/307 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 305/307

- 10 Retentionszeit HPLC: 5.70 min (Methode A)

3.35b *N*-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid

- Zu einer Lösung von 100 mg (0.70 mmol) 2-Pyrrolidin-1-yl-propionsäure in 10 mL THF werden nacheinander 0.18 mL (1.31 mmol) Triethylamin und 269 mg (0.84 mmol) TBTU gegeben. Die Lösung wird 1 h bei RT gerührt und dann werden 200 mg (0.66 mmol) 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenylamin zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Umsetzung ist nicht vollständig. Deshalb wird zum Reaktionsgemisch 100 mg (0.70 mmol) 2-Pyrrolidin-1-yl-propionsäure in 10 mL THF gegeben (1 h aktiviert durch Rühren mit 0.18 mL (1.31 mmol) Triethylamin und 269 mg (0.84 mmol) TBTU). Die Reaktionslösung wird weitere 16 h gerührt und mit NaHCO₃-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2).

- 25 Ausbeute: 40 mg (14.2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M= 429,954)

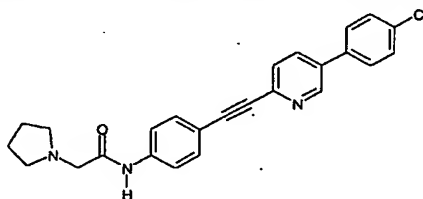
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432

Retentionszeit HPLC: 7.29 min (Methode A)

- 30 **Beispiel 3.36**

- 172 -

N-[4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid



Analog Beispiel 3.35b wird aus 200 mg (0.66 mmol) 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenylamin und 100 mg (0.77 mmol) Pyrrolidin-1-yl-essigsäure das Produkt erhalten.

Ausbeute: 5 mg (1.8 % d. Theorie)

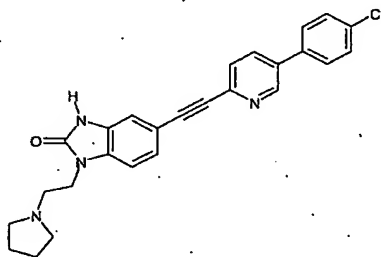
$C_{25}H_{22}ClN_3O$ (M= 415,927)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418

Retentionszeit HPLC: 6.75 min (Methode B)

Beispiel 3.37

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on



3.37a (4-Brom-2-nitro-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Zu einer Lösung von 5.00 g (22.7 mmol) 2-Brom-5-fluornitrobenzol und 2.59 g (22.7 mmol) 1-(2-Amino)-pyrrolidin in 20 mL Acetonitril werden 4.42 g (32.0 mmol) K_2CO_3 gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 5.90 g (82.6 % d. Theorie)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_2$ (M= 314,184)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

3.37b 4-Brom-*N*¹-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzol-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.18 mmol) (4-Brom-2-nitro-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin in 100 mL MeOH werden 100 mg Raney Nickel gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 3 bar H₂ und RT 15 min gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt und das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 850 mg (94.0 % d. Theorie)

C₁₂H₁₈BrN₃ (M= 284,201)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286

Retentionszeit HPLC: 4.56 min (Methode A)

10

3.37c 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Zu einer Lösung von 853 mg (3.00 mmol) 4-Brom-*N*¹-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzol-1,2-diamin in 20 mL THF werden bei RT 600 mg (3.70 mmol) CDI gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 40°C erwärmt und 30 min. bei dieser Temperatur gerührt. Weitere 600 mg (3.70 mmol) CDI werden zugegeben und die Reaktion wird weitere 30 min bei 40°C gerührt. Die Lösung wird mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung verdünnt und die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit Acetonitril verrieben, der Niederschlag filtriert und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 500 mg (53.7 % d. Theorie)

C₁₃H₁₆BrN₃O (M= 310,196)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 310/312 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 310/312

Retentionszeit HPLC: 4.30 min (Methode A)

25 3.37d 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (150 mg, 0.48 mmol).

Ausbeute: 140 mg (81.0 % d. Theorie)

C₁₃H₁₆IN₃O (M= 357,196)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 358 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 358

Retentionszeit HPLC: 4.53 min (Methode A)

3.37e 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (140 mg, 0.39 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (83 mg, 0.39 mmol).

Ausbeute: 7 mg (3.7 % d. Theorie)

$C_{26}H_{23}ClN_4O$ (M= 442,952)

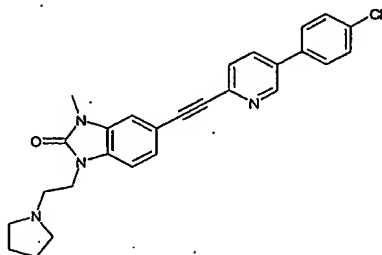
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445

Retentionszeit HPLC: 6.78 min (Methode A)

10

Beispiel 3.38

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on



15 3.38a 5-Brom-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

Zu einer Lösung von 200 mg (0.65 mmol) 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on in 4 mL DMSO werden bei RT 73 mg (0.65 mmol) Kalium-*tert*-butylat gegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt und dann werden 40 μ L (0.65 mmol) Iodmethan zugegeben und weitere 30 min gerührt. Das Gemisch wird mit

20 halbgesättigter $NaHCO_3$ -Lösung versetzt und die wässrige Phase zweimal mit je 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 180 mg (86.1 % d. Theorie)

$C_{14}H_{18}BrN_3O$ (M= 324,223)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 324/326 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 324/326

Retentionszeit HPLC: 4.69 min (Methode B)

3.38b 5-Iod-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

- 175 -

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (160 mg, 0.49 mmol).

Ausbeute: 120 mg (65.6 % d. Theorie)

C₁₄H₁₈N₃O (M= 371,223)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 372 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 372
Retentionszeit HPLC: 5.02 min (Methode A)

3.38c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on

- 10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on (120 mg, 0.32 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (68 mg, 0.32 mmol).

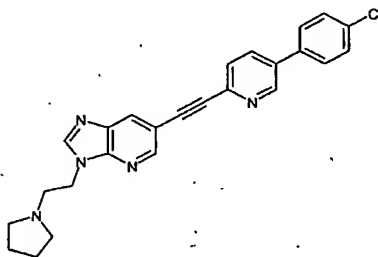
Ausbeute: 15 mg (9.8 % d. Theorie)

C₂₇H₂₅ClN₄O (M= 456,980)

- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459
Retentionszeit HPLC: 7.11 min (Methode A)

Beispiel 3.39

- 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin



3.39a (5-Brom-3-nitro-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Zu einer Lösung von 600 mg (2.53 mmol) 5-Brom-2-chlor-3-nitropyridin und 0.32 mL (2.53 mmol) 1-(2-Aminoethyl)-pyrrolidin in 3 mL *n*-Butanol werden 0.86 mL (5.05 mmol)

- 25 Ethyldiisopropylamin gegeben. Die Reaktion wird auf 50°C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 40 mL Wasser versetzt und mit 1 M HCl sauer gestellt. Die wässrige Phase wird mit 20 mL EtOAc extrahiert und die wässrige Phase danach mit gesättigter K₂CO₃-Lösung

alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit 40 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 692 mg (86.9 % d. Theorie)

C₁₁H₁₅BrN₄O₂ (M= 315,172)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 315/317 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 315/317

Retentionszeit HPLC: 5.00 min (Methode A)

R_f-Wert: 0.08 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

3.39b 5-Brom-N²-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2,3-diamin

10 Zu einer Lösung von 680 mg (2.16 mmol) (5-Brom-3-nitro-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin in 40 mL EtOAc werden bei RT 2.44 g (10.8 mmol) Zinn(II)chlorid Dihydrat und 2.20 g (26.2 mmol) NaHCO₃ gegeben. Die Reaktion wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und dann mit 20 mL Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird mit 1 M HCl sauer gestellt und von der organischen Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit
15 gesättigter K₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt und zweimal mit je 40 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 479 mg (77.8 % d. Theorie)

C₁₁H₁₇BrN₄ (M= 285,189)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 285/287 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 285/287

Retentionszeit HPLC: 3.9 min (Methode A)

3.39c 6-Brom-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

Eine Lösung von 470 mg (1.65 mmol) 5-Brom-N²-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-pyridin-2,3-diamin in 10 mL Ameisensäure wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Mit gesättigter K₂CO₃-Lösung stellt man alkalisch und extrahiert mit 40 mL EtOAc. Die organische Phase wird
25 über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 466 mg (95.8 % d. Theorie)

C₁₂H₁₅BrN₄ (M= 295,184)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 295/297 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 295/297

Retentionszeit HPLC: 4.0 min (Methode A)

3.39d 6-Iod-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin

- 177 -

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 6-Brom-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (450 mg, 1.52 mmol).

Ausbeute: 510 mg (97.8 % d. Theorie)

C₁₂H₁₅N₄ (M= 342,185)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 343 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 343

Retentionszeit HPLC: 4.08 min (Methode A)

R_f-Wert: 0.09 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

10 3.39e 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 6-Iod-3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin (300 mg, 0.88 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (187 mg, 0.88 mmol).

Ausbeute: 67 mg (17.9 % d. Theorie)

15 C₂₅H₂₂ClN₅ (M= 427,941)

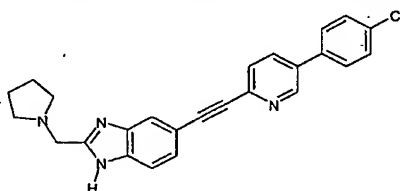
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430

R_f-Wert: 0.41 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 6.52 min (Methode A)

20 Beispiel 3.40

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol.



3.40a (5-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-methanol

25 Zu einer Lösung von 6.24 g (40.8 mmol) 4-Nitro-*o*-phenyldiamin in 80 mL halbkonzentrierter HCl wird 6.2 g (81.5 mmol) Glycolsäure gegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h am Rückfluß erhitzt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit 2 N NaOH basisch gestellt. Das Produkt fällt aus und es wird noch 1 Stunde im Eisbad nachgerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander mit Wasser und PE gewaschen. Das Produkt wird
30 bei 40°C getrocknet. Dieses enthält noch 40% 4-Nitro-*o*-phenyldiamin. Es wird

- 178 -

nochmals in halbkonzentrierter HCl aufgenommen und nach Zugabe von 6.5 mL Glycolsäure (57% in Wasser) 3 h am Rückfluß gekocht und weitere 12 h bei 80°C. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit 6 N NaOH alkalisch gestellt, wobei das Produkt ausfällt. Der Niederschlag wird abgesaugt und nacheinander mit Wasser und PE gewaschen. Das Produkt wird bei 50°C im Umlufttrockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 6.40 g (81.3 % d. Theorie)

$C_8H_7N_3O_3$ (M= 193,163)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 194

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 194

10 R_f -Wert: 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.40b 2-Chlormethyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol

Zu einer Lösung von 6.4 g (33.1 mmol) (5-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-yl)-methanol in 100 mL DCM werden bei 10°C langsam 20 mL (275 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die Reaktion wird 1 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit DCM verrieben, abgesaugt, mit DCM und Ether gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 35°C getrocknet.

Ausbeute: 7.01 g (100 % d. Theorie)

$C_8H_6ClN_3O_3$ (M= 211,609)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 212/214

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 212/214

Retentionszeit HPLC: 4.1 min (Methode B)

3.40c 5-Nitro-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Zu einer Lösung von 6.00 g (28.4 mmol) 2-Chlormethyl-5-nitro-1*H*-benzimidazol in 100 mL DCM werden 9.47 mL (113 mmol) Pyrrolidin gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird viermal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 5.50 g (78.8 % d. Theorie)

$C_{12}H_{14}N_4O_2$ (M= 246,271)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 247

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 247

R_f -Wert: 0.22 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

3.40d 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylamin

Zu einer Lösung von 5.50 g (22.3 mmol) 5-Nitro-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol in 50 mL MeOH werden 1.00 g Raney Nickel gegeben. Die Reaktionslösung wird bei 3 bar H₂ und RT 30 h gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch

5 Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2).

Ausbeute: 3.10 g (64.2 % d. Theorie)

C₁₂H₁₆N₄ (M= 216,288)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 217

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 217

10 3.40e 5-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

3.10 g (14.3 mmol) 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol-5-ylamin wird in 32.2 mL 48% Bromwasserstoffsäure und 32.2 mL Wasser suspendiert und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. 2.5 M Natriumnitrit-Lösung (1.68 g in 9.7 mL Wasser) wird langsam

15 zugetropft, so dass die Innentemperatur 5°C nicht überschreitet. Die Reaktion wird 10 min bei 0°C gerührt und dann wird 3.50 g (24.37 mmol) CuBr in 11.3 mL 48% Bromwasserstoffsäure zugetropft. Die Reaktion wird auf 60°C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit Isopropanol verrieben. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an

20 Kieselgel (MeOH/NH₃ 9:1).

Ausbeute: 2.20 g (54.8 % d. Theorie)

C₁₂H₁₄BrN₃ (M= 280,169)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 280/282

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 280/282

Retentionszeit HPLC: 4.47 min (Methode A)

25

3.40f 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol (700 mg, 2.50 mmol).

Ausbeute: 200 mg (24.5 % d. Theorie)

30 C₁₂H₁₄IN₃ (M= 327,170)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 328

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 328

Retentionszeit HPLC: 4.55 min (Methode A)

3.40g 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-benzimidazol (200 mg, 0.61 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (131 mg, 0.61 mmol).

Ausbeute: 5 mg (2.0 % d. Theorie)

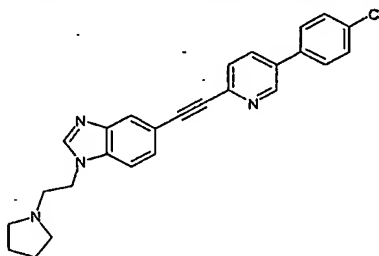
$C_{25}H_{21}ClN_4$ (M= 412,926)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 411/413 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 411/413

Retentionszeit HPLC: 3.94 min (Methode A)

Beispiel 3.41

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol



3.41a 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol

Eine Lösung von 904 mg (3.18 mmol) 4-Brom-N¹-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzol-1,2-diamin in 5 mL Ameisensäure wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung stellt man alkalisch und extrahiert zweimal mit je 70 mL EtOAc. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 750 mg (80.2 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M= 294,197)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 294/296 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 294/296

Retentionszeit HPLC: 3.78 min (Methode A)

3.41b 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol (750 mg, 2.55 mmol).

Ausbeute: 680 mg (78.2 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M= 341,197)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 342 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 342

Retentionszeit HPLC: 4.04 min (Methode A)

3.41c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-

5 benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-benzimidazol (150 mg, 0.44 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (94 mg, 0.44 mmol).

Ausbeute: 26 mg (13.7 % d. Theorie)

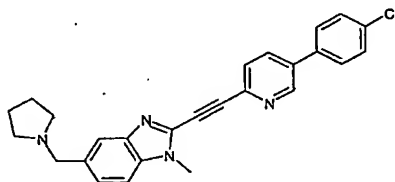
10 C₂₆H₂₃ClN₄ (M= 426,953)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429

Retentionszeit HPLC: 6.51 min (Methode A)

Beispiel 3.42

15 2-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol



3.42a Methyl-(2-nitro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin

Zu einer Lösung von 4.70 g (26.1 mmol) 4-Methylamino-3-nitro-benzaldehyd in 100 mL
20 THF werden 5.55 g (78.0 mmol) Pyrrolidin gegeben und das Reaktionsgemisch mit Eisessig sauer gestellt. 6.36 g (30.0 mmol) NaBH(OAc)₃ werden zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 200 mL halbgesättigter NaHCO₃-
25 Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH 9:1).

Ausbeute: 2.00 g (32.6 % d. Theorie)

C₁₂H₁₇N₃O₂ (M= 235,288)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 236 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 236

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

3.42b *N*¹-Methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzol-1,2-diamin

Zu einer Lösung von 1.00 g (4.25 mmol) Methyl-(2-nitro-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-amin in 60 mL EtOAc werden bei RT 4.85 g (21.5 mmol) Zinn(II)chlorid Dihydrat und 4.45 g (53.0 mmol) NaHCO₃ zugegeben. Die Reaktion wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und dann mit 100 mL 1 M KHSO₄-Lösung und etwas Wasser verdünnt. Das Gemisch wird filtriert. Die wässrige Phase wird mit K₂CO₃ versetzt und zweimal mit je 80 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 850 mg (97.4 % d. Theorie)

C₁₂H₁₉N₃ (M= 205,305)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 206

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 206

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.42c 1-Methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Eine Lösung von 850 mg (4.14 mmol) *N*¹-Methyl-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzol-1,2-diamin in 4 mL Ameisensäure wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Mit 250 mL halbgesättigter NaHCO₃-Lösung stellt man alkalisch und extrahiert zweimal mit je 70 mL EtOAc. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 650 mg (72.9 % d. Theorie)

C₁₃H₁₇N₃ (M= 215,301)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 216

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 216

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.42d 2-Iod-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Zu einer auf -75°C gekühlten Lösung von 250 mg (1.16 mmol) 1-Methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol in 8 mL THF werden 0.80 mL (1.28 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in Hexan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 10 min bei dieser Temperatur gerührt und dann werden 288 mg (1.28 mmol) N-Iodsuccinimid in 5 mL THF zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktion 1 h bei RT gerührt. 12 mL 0.1 M HCl werden zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die

organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.
Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1).

Ausbeute: 140 mg (22.2 % d. Theorie)

5 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{IN}_3$ ($M = 341,197$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 342

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 342

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 3.89 min (Methode A)

10 3.42e 2-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-Iod-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-benzimidazol (100 mg, 0.29 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (68 mg, 0.32 mmol).

15 Ausbeute: 9 mg (7.2 % d. Theorie)

$\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_4$ ($M = 426,953$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 427/429

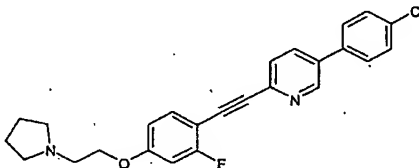
R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 6.69 min (Methode A)

20

Beispiel 3.43

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



3.43a 1-[2-(3-Fluor-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

25 Analog Beispiel 3.1e wird aus 13.6 g (57.0 mmol) 3-Fluor-4-iod-phenol und 9.69 g (57.0 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 17.1 g (89.6 % d. Theorie)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FINO}$ ($M = 335,162$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 336

gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 336

30 R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5).

3.43b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(3-Fluor-4-iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (500 mg, 0.75 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (159 mg, 0.75 mmol).

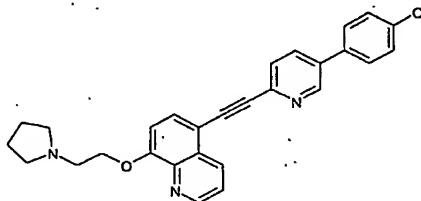
Ausbeute: 48 mg (15.4 % d. Theorie)

$C_{25}H_{22}ClFN_2O$ (M= 420,918)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 421/423

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 7.74 min (Methode A)

Beispiel 3.44**5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-8-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-chinolin****3.44a 5-Iod-8-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-chinolin**

Analog Beispiel 3.1e wird aus 700 mg (2.58 mmol) 5-Iod-chinolin-8-ol und 450 mg (2.59 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 829 mg (87.2 % d. Theorie)

$C_{15}H_{17}IN_2O$ (M= 368,220)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 369 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 369

Retentionszeit HPLC: 5.56 min (Methode B)

3.44b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-8-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-chinolin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-8-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-chinolin (200 mg, 0.54 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (116 mg, 0.54 mmol).

Ausbeute: 23 mg (9.4 % d. Theorie)

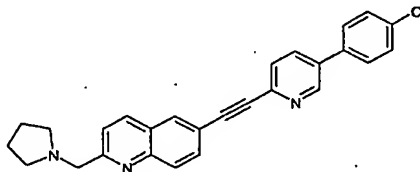
$C_{28}H_{24}ClN_3O$ (M= 453,976)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456

Retentionszeit HPLC: 7.40 min (Methode A)

Beispiel 3.45

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin



5

3.45a 6-Brom-2-brommethyl-chinolin

Zu einer Lösung von 10.0 g (45.0 mmol) 6-Brom-2-methyl-chinolin in 60 mL Tetrachlorkohlenstoff werden nacheinander 148 mg (1.00 mmol) α,α -Azoisobutyronitril und 8.01 g (45.0 mmol) N-Bromsuccinimid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Es wird filtriert und das Filtrat zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 4:1).

15 Ausbeute: 5.10 g (37.7 % d. Theorie)

$C_{10}H_7Br_2N$ (M= 300,982)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 300/302/304 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 300/302/304

Retentionszeit HPLC: 5.75 min (Methode B)

20 3.45b 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin

Zu einer Lösung von 1.40 mL (16.8 mmol) Pyrrolidin und 6.34 g (45.9 mmol) K_2CO_3 in 50 mL Acetonitril werden 4.60 g (15.28 mmol) 6-Brom-2-brommethyl-chinolin gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt und dann werden die anorganischen Salze durch Filtration entfernt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

25 Ausbeute: 4.45 g (100 % d. Theorie)

$C_{14}H_{15}BrN_2$ (M= 291,193)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 291/293 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 291/293

30 R_f -Wert: 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

3.45c 6-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin (500 mg, 1.72 mmol).

5 Ausbeute: 400 mg (59.9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{15}IN_2$ (M= 338,193)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 339

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 339

Retentionszeit HPLC: 5.16 min (Methode A)

10 3.45d 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 6-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin (151 mg, 0.45 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 18 mg (11.4 % d. Theorie)

15 $C_{27}H_{22}ClN_3$ (M= 423,949)

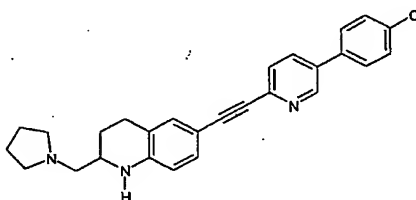
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 424/426

Retentionszeit HPLC: 4.78 min (Methode B)

Beispiel 3.46

20 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin



3.46a 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 500 mg (1.72 mmol) 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin (siehe 3.45b) in 10 mL Essigsäure bei RT 0.69 mL (6.87 mmol) Boran-Pyridin-Komplex zugegeben. Das Gemisch wird 7 h bei RT gerührt, erneut mit 0.35 mL (3.46 mmol) Boran-Pyridin-Komplex versetzt und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Es wird auf 0°C abgekühlt und die Lösung mit 8% NaOH-Lösung basisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser aufgenommen und mit 12% HCl angesäuert.

25

30

- 187 -

Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und dann unter Eiskühlung mit 20% NaOH-Lösung basisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 420 mg (82.9 % d. Theorie)

5 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_2$ (M= 295,25)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 295/297 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 295/297

Retentionszeit HPLC: 5.01 min (Methode B)

3.46b 6-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 6-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (280 mg, 0.95 mmol).

Ausbeute: 260 mg (80.1 % d. Theorie)

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{IN}_2$ (M= 342,225)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 343 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 343

15 Retentionszeit HPLC: 5.34 min (Methode A)

3.46c 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 6-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (260 mg, 0.76 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (162 mg, 0.76 mmol).

Ausbeute: 72 mg (22.1 % d. Theorie)

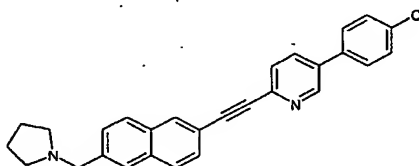
$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$ (M= 427,981)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428

25 Retentionszeit HPLC: 4.66 min (Methode B)

Beispiel 3.47

5-(4-Chlor-phenyl)-2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-naphthalen-2-ylethynyl)-pyridin



3.47a (6-Iod-naphthalen-2-yl)-methanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (6-Brom-naphthalen-2-yl)-methanol (500 mg, 2.11 mmol).

Ausbeute: 450 mg (75.1 % d. Theorie)

5 $C_{11}H_9IO$ (M= 284,10)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 284

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 284

Retentionszeit HPLC: 8.30 min (Methode A)

3.47b {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-naphthalen-2-yl}-methanol

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (6-Iod-naphthalen-2-yl)-methanol (450 mg, 1.58 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (342 mg, 1.60 mmol).

Ausbeute: 250 mg (42.8 % d. Theorie)

$C_{24}H_{16}ClNO$ (M= 369,85)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 370/372 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 370/372

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, DCM/MeOH 19:1)

3.47c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-naphthalen-2-ylethynyl)-pyridin

20 Zu einer Lösung von 148 mg (0.40 mmol) {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-naphthalen-2-yl}-methanol in 5 mL DCM werden 58 µL (0.80 mmol) Thionylchlorid bei 0°C zugegeben. Die Lösung wird auf RT erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 30 mL DCM verdünnt, mit Eiswasser versetzt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung alkalisch gestellt und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Zum Filtrat

25 werden 0.10 mL (1.20 mmol) Pyrrolidin gegeben, 2 h bei RT und 1 h bei 40°C gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH/NH₃ 5:1:0.1).

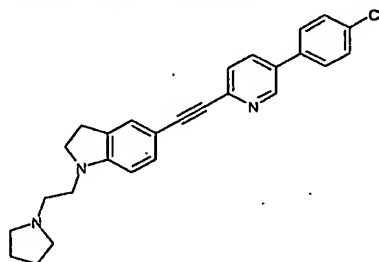
Ausbeute: 40 mg (23.6 % d. Theorie)

$C_{28}H_{23}ClN_2$ (M= 422,96)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425

R_f-Wert: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

Beispiel 3.48

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol3.48a 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 722 mg (4.16 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid und 1.19 mL (6.93 mmol) Ethyldiisopropylamin in 10 mL DMF 700 mg (3.46 mmol) 5-Bromindolin zugegeben. Die Reaktionslösung wird 21 h bei RT gerührt und erneut mit *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 70°C erwärmt und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand in 50 mL halbgesättigter NaCl-Lösung und 50 mL EtOAc aufgenommen. Die wässrige Phase wird zweimal mit 50 mL DCM extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 226 mg (22.1 % d. Theorie)

C₁₄H₁₉BrN₂ (M= 295,225)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 295/297 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 295/297

Retentionszeit HPLC: 5.93 min (Methode A)

3.48b 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol (226 mg, 0.77 mmol).

Ausbeute: 142 mg (54.2 % d. Theorie)

C₁₄H₁₉IN₂ (M= 342,225)

Retentionszeit HPLC: 6.10 min (Methode A)

3.48c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1*H*-indol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol (142 mg, 0.42 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (89 mg, 0.42 mmol).

Ausbeute: 39 mg (22.1 % d. Theorie)

5 $C_{27}H_{26}ClN_3$ (M= 427,981)

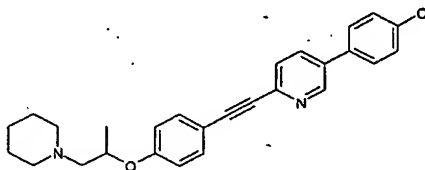
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430

R_F-Wert: 0.55 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

Retentionszeit HPLC: 7.98 min (Methode A)

10 **Beispiel 3.49**

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-methyl-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



3.49a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-propyl]-piperidin

Zu einer Lösung von 1.00 g (6.98 mmol) 1-Piperidin-1-yl-propan-2-ol in 20 mL DCM
15 werden nacheinander 1.54 g (7.00 mmol) Iodbenzol und 2.75 g (10.5 mmol)
Triphenylphosphan gegeben. 2.19 mL (10.5 mmol, 95%) Azodicarbonsäure-
diisopropylester wird bei RT zugetropft und die Reaktion 2 h bei RT gerührt. Es wird mit
Wasser verdünnt, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über MgSO₄
getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand
20 chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1) gereinigt. Der ölige Rückstand wird mit
Diisopropylether verrieben, vom unlöslichen Rückstand abfiltriert und das Filtrat wird
i.vac. zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 500 mg (20.7 % d. Theorie)

$C_{14}H_{20}INO$ (M= 345,226)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346

R_F-Wert: 0.32 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

3.49b. 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(1-methyl-2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-propyl]-piperidin (173 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (107 mg, 0.50 mmol).

Ausbeute: 80 mg (37.1 % d. Theorie).

5 $C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430,982)

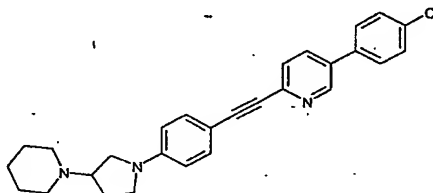
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 9:1)

Retentionszeit HPLC: 5.03 min (Methode A)

10 **Beispiel 3.50**

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethynyl]-pyridin



3.50a 1-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-piperidin

15 Zu einer Lösung von 4.94 mL (50.0 mmol) Piperidin und 8.03 mL (50.0 mmol) N-Benzylpyrrolidinon in 200 mL THF werden 12.7 g (60.0 mmol) NaBH(OAc)₃ und 2.3 mL Essigsäure gegeben. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 200 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und zweimal mit je 200 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2).

Ausbeute: 5.50 g (45.0 % d. Theorie)

20 $C_{16}H_{24}N_2$ (M= 244,383)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 245 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 245

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

25

3.50b 1-Pyrrolidin-3-yl-piperidin

Zu einer Lösung von 5.50 g (22.5 mmol) 1-(1-Benzyl-pyrrolidin-3-yl)-piperidin in 200 mL MeOH werden 550 mg 10% Pd/C gegeben. Die Reaktionslösung wird 5 h bei RT und 3 bar H₂ gerührt. 550 mg Palladiumhydroxid werden zugegeben und die Reaktion weitere

6 h bei RT und 3 bar H₂ gerührt. Der Katalysator wird abgesaugt und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 900 mg (86.5 % d. Theorie)

C₉H₁₈N₂ (M= 154,257)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 155 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 155
R_F-Wert: 0.05 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2)

3.50c 1-[1-(4-Brom-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperidin

283 mg (1.00 mmol) 4-Brom-iodbenzol, 10 mg (0.05 mmol) CuI, 124 mg (2.00 mmol)

- 10 Ethylenglykol und 424 mg (2.00 mmol) Kaliumphosphat werden in ein Reaktionsgefäß gegeben, das mehrmals evakuiert und mit Argon gespült wird.

Dann werden 154 mg (1.00 mmol) 1-Pyrrolidin-3-yl-piperidin in 1 mL Isopropanol zugegeben und die Reaktion 15 h bei 80°C geschüttelt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc verdünnt und zweimal mit 5% Ammoniaklösung extrahiert. Die organische Phase
15 wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 230 mg (74.4 % d. Theorie)

C₁₅H₂₁BrN₂ (M= 309,252)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 309/311 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 309/311

R_F-Wert: 0.73 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

20

3.50d 1-[1-(4-Iod-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[1-(4-Brom-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperidin (200 mg, 0.65 mmol).

Ausbeute: 120 mg (52.1 % d. Theorie)

- 25 C₁₅H₂₁IN₂ (M= 356,252)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 357 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 357

Retentionszeit HPLC: 6.13 min (Methode A)

3.50e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethynyl]-pyridin

- 30 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[1-(4-Iod-phenyl)-pyrrolidin-3-yl]-piperidin (120 mg, 0.34 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (73 mg, 0.34 mmol).

Ausbeute: 75 mg (50.4 % d. Theorie)

$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M= 442,008)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444

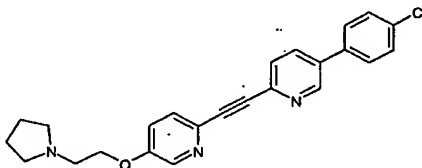
R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Retentionszeit HPLC: 4.94 min (Methode B)

5

Beispiel 3.51

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-2-yl-ethynyl]-pyridin



3.51a 2-Brom-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin

10 Analog Beispiel 3.1e (1:1 Mischung Aceton:Acetonitril statt DMF) wird aus 3.90 g (22.4 mmol) 6-Brom-pyridin-3-ol und 4.25 g (25.0 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 4.70 g (69.3 % d. Theorie)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M= 271,159)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 271/273

R_F-Wert: 0.27 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.51b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-2-yl-ethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 2-Brom-5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyridin (271 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (106 mg, 0.50 mmol).

20 Ausbeute: 22 mg (10.9 % d. Theorie)

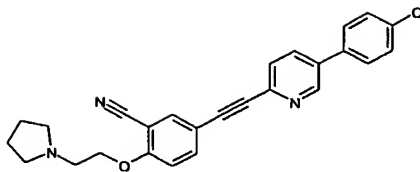
$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M= 403,915)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406

25 R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Beispiel 3.52

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril



3.52a 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 2.00 g (10.1 mmol) 5-Brom-2-hydroxy-benzonitril und 2.00 g (11.8 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das

5 Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.32 g (44.3 % d. Theorie)

$C_{13}H_{15}BrN_2O$ ($M = 295,181$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 295/297

Retentionszeit HPLC: 4.91 min (Methode A)

10

3.52b 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril (350 mg, 1.19 mmol).

Ausbeute: 324 mg (79.8 % d. Theorie)

15 $C_{13}H_{15}IN_2O$ ($M = 342,182$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 343 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 343

Retentionszeit HPLC: 5.14 min (Methode A)

3.52c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril

20 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzonitril (300 mg, 0.88 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (206 mg, 0.97 mmol).

Ausbeute: 76 mg (20.3 % d. Theorie)

$C_{26}H_{22}ClN_3O$ ($M = 427,938$)

25 ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 428/430

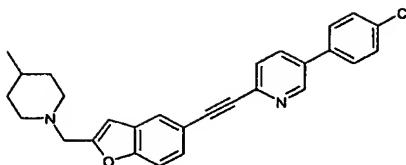
Retentionszeit HPLC: 7.31 min (Methode A)

Beispiel 3.53

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzofuran-5-ylethynyl]-pyridin

30

- 195 -



3.53a 5-Brom-benzofuran-2-carbonsäureethylester

Zu einer Lösung von 4.02 g (20.0 mmol) 5-Brom-salicylaldehyd und 2.26 mL (20.0 mmol, 98%) Bromessigester in 50 mL DMF werden 13.8 g (100 mmol) Na₂CO₃ gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 80°C erhitzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wird mit 200 mL Wasser verdünnt, die wässrige Phase dreimal mit je 100 mL *tert*-Butylmethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte zweimal mit je 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

10 Ausbeute: 3.80 g (70.6 % d. Theorie)

C₁₁H₉BrO₃ (M= 269,097)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 269/271

R_f-Wert: 0.75 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

15 3.53b (5-Brom-benzofuran-2-yl)-methanol

Zu einer Lösung von 3.70 g (13.8 mmol) 5-Brom-benzofuran-2-carbonsäureethylester in 50 mL THF wird bei -5°C langsam 7.0 mL (7.00 mmol) 1 M Lithiumaluminium-hydrid-Lösung in THF zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und dann nochmals auf 10°C abgekühlt. Weitere 0.7 mL (0.70 mmol) 1 M Lithiumaluminium-hydrid-Lösung in THF werden zugetropft und die Reaktion 1 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden nacheinander 1.0 mL Wasser, 1.0 mL 15% NaOH und schließlich 3.0 mL Wasser gegeben und vom unlöslichen Niederschlag abfiltriert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, über Aktivkohle filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

25 Ausbeute: 2.10 g (67.3 % d. Theorie)

C₉H₇BrO₂ (M= 227,059)

ber.: Molpeak (M)⁺: 226/228 gef.: Molpeak (M)⁺: 226/228

R_f-Wert: 0.15 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

30 3.53c (5-Iod-benzofuran-2-yl)-methanol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (5-Brom-benzofuran-2-yl)-methanol (2.10 g, 9.25 mmol).

Ausbeute: 2.53 g (100 % d. Theorie)

$C_9H_7IO_2$ (M= 274,059)

5 ber.: Molpeak (M)⁺: 274 gef.: Molpeak (M)⁺: 274

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2)

3.53d {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzofuran-2-yl}-methanol

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (5-Iod-benzofuran-2-yl)-methanol (685 mg, 2.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (534 mg, 2.50 mmol).

Ausbeute: 400 mg (44.5 % d. Theorie)

$C_{22}H_{14}ClNO_2$ (M= 359,815)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 360/362 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 360/362

15 R_f-Wert: 0.58 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.53e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzofuran-5-ylethynyl]-pyridin

20 Zu einer Lösung von 100 mg (0.28 mmol) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzofuran-2-yl}-methanol und 69 μ L (0.50 mmol) Triethylamin in 5 mL DCM werden bei 0°C 32 μ L (0.40 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben und die Reaktion 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nochmals werden 70 μ L (0.89 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Dann wird 0,24 ml (2,00 mmol) 4-Methylpiperidin zugegeben und die Reaktion 2 Stunden bei RT gerührt.

25 Die Reaktionslösung wird mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase zweimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/Methanol 9:1).

Ausbeute: 10 mg (8.1 % d. Theorie)

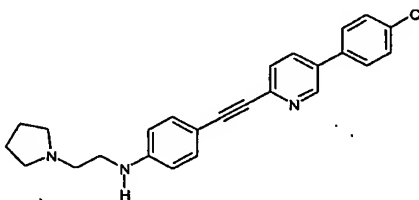
30 $C_{28}H_{25}ClN_2O$ (M= 440,977)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 441/443 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 441/443

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 3.54

{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

**3.54a 2-Chlor-*N*-(4-iod-phenyl)-acetamid**

- 5 Zu einer Lösung von 5.00 g (22.83 mmol) 4-Iod-phenylamin und 7.0 mL (50.2 mmol) Triethylamin in 100 mL DCM werden bei 0°C 2.0 mL (25.1 mmol) Chlor-acetylchlorid in 5 mL DCM zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktion wird weitere 1.5 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 80 mL Wasser verdünnt und die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über
- 10 MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 2.25 g (33.4 % d. Theorie)

C₈H₇ClINO (M= 295,508)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298

- 15 Retentionszeit HPLC: 7.91 min (Methode A)

3.54b *N*-(4-Iod-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

- Zu einer Lösung von 2.20 g (7.45 mmol) 2-Chlor-*N*-(4-iod-phenyl)-acetamid in 50 mL DCM werden 1.53 mL (18.6 mmol) Pyrrolidin gegeben. Die Reaktionslösung wird bei
- 20 RT über Nacht gerührt. Die Mischung wird filtriert, das Filtrat über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 1.65 g (67.1 % d. Theorie)

C₁₂H₁₅IN₂O (M= 330,171)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 331 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 331

- 25 Retentionszeit HPLC: 5.10 min (Methode A)

3.54c (4-Iod-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

- Zu einer Lösung von 500 mg (1.51 mmol) *N*-(4-Iod-phenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid in 10 mL THF werden bei 0°C 2.25 mL (2.25 mmol) 1 M Lithiumaluminiumhydrid-
- 30 Lösung gegeben und die Reaktion 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wird

EtOAc zugegeben und dann mit 85 μ L Wasser, 85 μ L 15% NaOH-Lösung und schließlich 256 μ L Wasser versetzt. Es wird vom Niederschlag abgesaugt und das Filtrat mit 50 mL EtOAc verdünnt. Die organische Phase wird mit 30 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 450 mg (94.0 % d. Theorie)

C₁₂H₁₇IN₂ (M= 316,187)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 317

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 317

R_f-Wert: 0.17 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.54d {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (4-Iod-phenyl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin (450 mg, 1.42 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (450 mg, 2.11 mmol).

Ausbeute: 98 mg (17.1 % d. Theorie)

C₂₅H₂₄ClN₃ (M= 401,943)

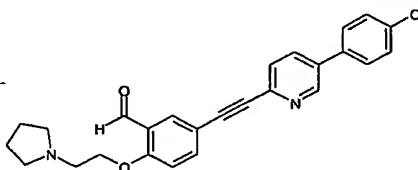
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 402/404

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 402/404

Retentionszeit HPLC: 7.08 min (Methode A)

Beispiel 3.55

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd



3.55a 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd

Analog Beispiel 3.1e (Acetonitril statt DMF) wird aus 8.93 g (36.0 mmol) 2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd und 7.14 g (42.0 mmol) N-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid das Produkt erhalten.

Ausbeute: 4.80 g (38.6 % d. Theorie)

C₁₃H₁₆INO₂ (M= 345,182)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346

Retentionszeit HPLC: 5.27 min (Methode A)

3.55b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (1.50 g, 4.35 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (214 mg, 5.00 mmol).

Ausbeute: 320 mg (17.1 % d. Theorie)

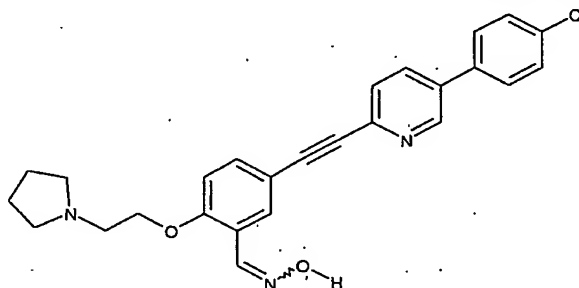
$C_{26}H_{23}ClN_2O_2$ (M= 430,938)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

Retentionszeit HPLC: 7.31 min (Methode A)

Beispiel 3.56

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd-oxim



Zu einer Lösung von 200 mg (0.35 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (Beispiel 3.55b) in 2 mL einer 1:1 Mischung von Acetonitril und MeOH werden 27 mg (0.38 mmol) Hydroxylamin und 53 μ L (0.38 mmol) Triethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 85°C erwärmt. Nach vollständigem Umsatz wird mit Wasser und gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung verdünnt und die organische Phase mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie via HPLC-MS.

Ausbeute: 5 mg (3.2 % d. Theorie)

$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$ (M= 445,953)

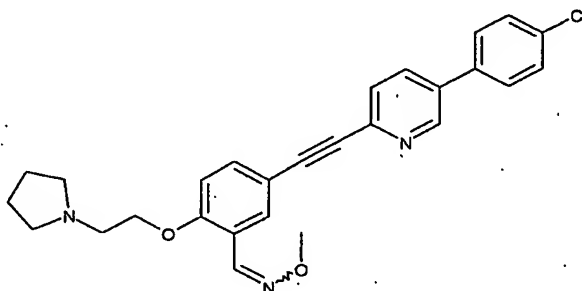
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448

Retentionszeit HPLC: 5.25 min (Methode A)

Beispiel 3.57

- 200 -

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd O-methyl-oxim



Analog Beispiel 3.56a wird aus 250 mg (0.44 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (Beispiel 3.55b) und 50 mg (0.60 mmol) O-Methyl-hydroxylamin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 40 mg (20.1 % d. Theorie)

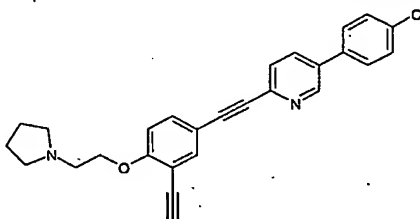
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M= 459,980)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

10 Retentionszeit HPLC: 8.11 min (Methode A)

Beispiel 3.58

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethynyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



15 Zu einer Lösung von 300 mg (0.66 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (Beispiel 3.55b) und 183 mg (1.32 mmol) K_2CO_3 in 9 mL MeOH werden 152 mg (0.79 mmol) (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphorsäuredimethylester in 2 mL MeOH gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h bei RT gerührt und mit 20 mL DCM verdünnt. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -

20 Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt via HPLC-MS.

Ausbeute: 104 mg (37.0 % d. Theorie)

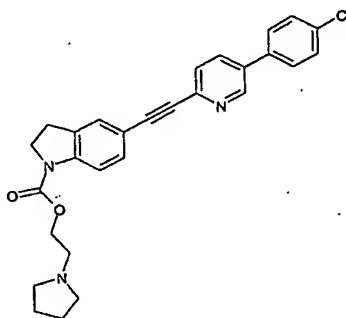
$C_{27}H_{23}ClN_2O$ (M= 426,950)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429

Retentionszeit HPLC: 7.69 min (Methode A)

Beispiel 3.59

- 5 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester



3.59a 5-Brom-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester

- Zu einer Lösung von 868 mg (5.00 mmol) *N*-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid und
 10 1.70 g (12.2 mmol) K₂CO₃ in 15 mL DMF wird 1.00 g (4.95 mmol) 5-Bromindolin
 zugegeben. Die Reaktionslösung wird 4 h bei 70°C gerührt und nochmals *N*-(2-
 Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid zugegeben. Die Reaktionslösung wird weitere 3 h bei
 70°C gerührt und dann mit 25 mL Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird zweimal
 15 mit 30 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung
 gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die
 Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: EtOAc/MeOH
 9:1 nach EtOAc/MeOH 4:1).

Ausbeute: 687 mg (47.0 % d. Theorie)

C₁₅H₁₉BrN₂O₂ (M= 339,235)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 339/341 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 339/341

R_F-Wert: 0.62 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.59b 5-Iod-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester

- Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-2,3-dihydro-indol-1-
 25 carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester (700 mg, 2.37 mmol).

Ausbeute: 590 mg (64.4 % d. Theorie)

C₁₅H₁₉IN₂O₂ (M= 386,235)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 387 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 387
 R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

3.59c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-
 5 pyrrolidin-1-yl-ethylester

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2,3-dihydro-indol-1-carbonsäure-2-pyrrolidin-1-yl-ethylester (120 mg, 0.31 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (80 mg, 0.37 mmol).

Ausbeute: 48 mg (32.8 % d. Theorie)

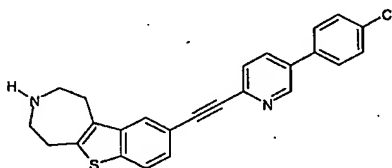
10 C₂₈H₂₆ClN₃O₂ (M= 471,991)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 472/474 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 472/474

Retentionszeit HPLC: 7.66 min (Methode A)

Beispiel 3.60

15 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen



3.60a 4-Brom-5-oxo-azepan-1-carbonsäureethylester

20 Zu einer Lösung von 92.7 g (500 mmol) 4-Oxo-azepan-1-carbonsäureethylester in 350 mL Chloroform werden 79.9 g (500 mmol) Brom gegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktionslösung wird dreimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 118 g (89.3 % d. Theorie)

25 C₉H₁₄BrNO₃ (M= 264,135)

3.60 b 4-(4-Brom-phenylsulfanyl)-5-oxo-azepan-1-carbonsäureethylester

30 Zu einer Lösung von 84.5 g (320 mmol) 4-Brom-5-oxo-azepan-1-carbonsäure-ethylester und 32.4 g (320 mmol) Triethylamin in 80 mL Chloroform werden über 45 min 60.5 g (320 mmol) 4-Bromthiophenol in 300 mL Chloroform gegeben, so dass die

Innentemperatur 40°C nicht überschreitet. Die Reaktionslösung wird 1.5 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit verdünnter Ammoniak-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ und K₂CO₃ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch mehrere

5 Säulenchromatographien an Kieselgel.

Ausbeute: 44.4 g (37.2 % d. Theorie)

C₁₅H₁₈BrNO₃S (M= 372,30)

R_F-Wert: 0.33 (Kieselgel, Chloroform/Aceton 19:1)

10 3.60c 3-Brom-5,6,8,9-tetrahydro-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen-7-carbonsäure-ethylester

Eine Lösung von 44.3 g (119 mmol) 4-(4-Brom-phenylsulfanyl)-5-oxo-azepan-1-carbonsäureethylester in 443 g Polyphosphorsäure wird 45 min auf 80°C erwärmt und dann mit 1000 mL Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Chloroform
15 extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch mehrere Säulenchromatographien an Kieselgel (Chloroform/EtOAc 19:1) und durch Umkristallisation aus MeOH/Aceton.

Ausbeute: 22.4 g (52.8 % d. Theorie)

20 C₁₅H₁₆BrNO₂S (M= 354,28)

Schmelzpunkt: 109°C

3.60d 3-Brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen

Zu einer Lösung von 19.0 g (53.5 mmol) 3-Brom-5,6,8,9-tetrahydro-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen-7-carbonsäureethylester werden 30.0 g (53.5 mmol) KOH in 700 mL
25 EtOH gegeben. Bei Normaldruck wird EtOH durch Destillation entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Mit HCl wird die Lösung sauer gestellt. Anschließend stellt man mit NaOH basisch und die wässrige Phase wird viermal mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ und K₂CO₃ getrocknet
30 und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch mehrere Säulenchromatographien an Kieselgel.

Ausbeute: 12.6 g (83.0 % d. Theorie)

C₁₂H₁₂BrNS (M= 282,22)

Schmelzpunkt: 89°C

3.60e 3-Iod-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 3-Brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-

5 10-thia-7-aza-benzo[a]azulen (1.80 g, 6.38 mmol).

Ausbeute: 1.80 g (85.7 % d. Theorie)

C₁₂H₁₂INS (M= 329,205)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 330

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 330

Retentionszeit HPLC: 5.45 min (Methode A)

10

3.60f 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 3-Iod-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen (770 mg, 2.34 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin

15 (500 mg, 2.34 mmol).

Ausbeute: 350 mg (36.0 % d. Theorie)

C₂₅H₁₉ClN₂S (M= 414,961)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

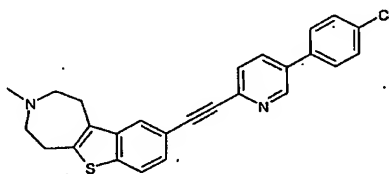
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

Retentionszeit HPLC: 7.41 min (Methode A)

20

Beispiel 3.61

3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen



25 Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-10-thia-7-aza-benzo[a]azulen (siehe 3.60f) in 5 mL Acetonitril werden 0.18 mL (2.41 mmol) 37% Formalin-Lösung in Wasser gegeben. Dann werden 60 mg (0.96 mmol) NaBH₃CN und 56 µL (0.96 mmol) Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Die Lösung wird mit 2 M NaOH versetzt und mit

30 EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie via HPLC-MS.

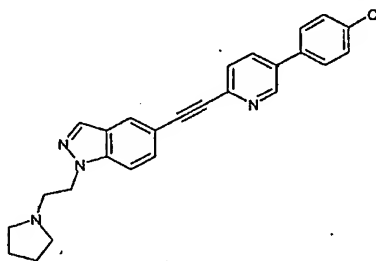
Ausbeute: 3 mg (2.9 % d. Theorie)

$C_{26}H_{21}ClN_2S$ (M= 428,988)

- 5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431
Retentionszeit HPLC: 4.97 min (Methode B)

Beispiel 3.62

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol



10

3.62a 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol und 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

- Zu einer Lösung von 5.00 g (31.0 mmol) 5-Nitroindazol in 100 mL Acetonitril werden nacheinander 10.5 g (62.0 mmol) 1-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin Hydrochlorid und 12.9 g
15 (93.0 mmol) K_2CO_3 zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h bei RT gerührt und weitere 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung der Lösung wird von unlöslichen Salzen abfiltriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird in EtOAc und Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Es liegt ein 4:1 Gemisch von 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol und 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol vor. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Alox (PE/EtOAc 3:2).

20 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol

Ausbeute: 4.00 g (49.6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M= 260,298)

- 25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 261 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 261

R_f -Wert: 0.78 (Alox, PE/EtOAc 1:1)

5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Ausbeute: 1.00 g (12.4 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (M= 260,298)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 261

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 261

R_f-Wert: 0.61 (Alox, PE/EtOAc 1:1)

5 3.62b 1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol-5-ylamin

Zu einer Lösung von 3.50 g (13.4 mmol) 5-Nitro-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol in 50 mL EtOAc werden 0.50 g Raney-Nickel gegeben und die Reaktionsmischung bei 1.4 bar H₂ 20 h bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

10 Ausbeute: 2.90 g (93.6 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M= 230,315)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 231

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 231

3.62c 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol

15 1.00 g (4.34 mmol) 1-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol-5-ylamin wird in 9.76 mL 48% Bromwasserstoffsäure und 9.76 mL Wasser gelöst und die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. 2.5 M Natriumnitrit-Lösung (300 mg in 1.74 mL Wasser) wird langsam zugetropft. Die Reaktion wird 10 min bei 0°C gerührt und dann eine Lösung von 935 mg (6.51 mmol) CuBr in 3.42 mL 48% Bromwasserstoffsäure zugetropft. Die Reaktion wird
20 auf 60°C erwärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das
25 Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 500 mg (39.1 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M= 294,197)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 294/296

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 294/296

R_f-Wert: 0.59 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

30

3.62d 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol (500 mg, 1.70 mmol).

Ausbeute: 230 mg (39.7 % d. Theorie)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M= 341,197)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 342

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 342

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH 4:1)

5

3.62e 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indazol
Hydroiodid

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-
1*H*-indazol (230 mg, 0.67 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (144 mg, 0.67
10 mmol).

Ausbeute: 90 mg (24.1 % d. Theorie)

$C_{26}H_{23}ClN_4 \cdot HI$ (M= 554,865)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429

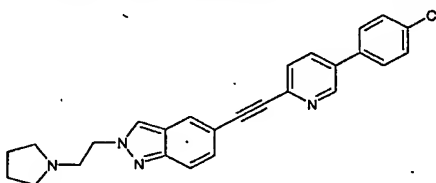
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429

Retentionszeit HPLC: 4.59 min (Methode B)

15

Beispiel 3.63

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol



3.63a 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol-5-ylamin

20 Analog Beispiel 3.62b wird aus 1.0 g (3.84 mmol) 5-Nitro-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-
indazol (siehe 3.62a) das Produkt erhalten.

Ausbeute: 840 mg (94.9 % d. Theorie)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M= 230,315)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 231

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 231

25

3.63b 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Analog Beispiel 3.62c wird aus 840 mg (3.65 mmol) 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-
indazol-5-ylamin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 440 mg (41.0 % d. Theorie)

C₁₃H₁₆BrN₃ (M= 294,197)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 294/296 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 294/296

Retentionszeit HPLC: 5.04 min (Methode A)

5 3.63c 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol (440 mg, 1.50 mmol).

Ausbeute: 170 mg (33.3 % d. Theorie)

C₁₃H₁₆IN₃ (M= 341,197)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 342 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 342

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH 4:1)

3.63d 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2*H*-indazol (170 mg, 0.50 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (106 mg, 0.50 mmol).

15 Ausbeute: 100 mg (42.3 % d. Theorie)

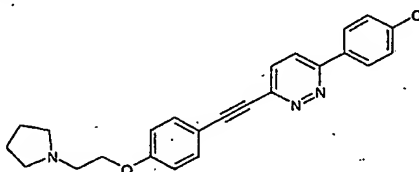
C₂₆H₂₃ClN₄ (M= 426,953)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 427/429

20 Retentionszeit HPLC: 4.61 min (Methode B)

Beispiel 3.64

3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridazin



25

3.64a 3-Chlor-6-(4-chlor-phenyl)-pyridazin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung aus 10.8 g (70.5 mmol) 3,6-Dichlorpyridazin, 10 mL (20 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung und 600 mg (0.73 mmol) Pd(dppf)Cl₂ in 150 mL 1,4-Dioxan bei 110°C über 2 h eine Lösung von 11.3 g (70.5 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 50 mL 1,4-Dioxan zugegeben. Die

30

Reaktionsmischung wird 1 h bei 110°C gerührt. 100 mL Wasser werden zugegeben und die wässrige Phase mit 100 mL EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Eine Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyc/EtOAc 4:1).

5 Ausbeute: 8.00 g (50.4 % d. Theorie)

C₁₀H₆Cl₂N₂ (M= 225,079)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227/229

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 225/227/229

Retentionszeit HPLC: 5.20 min (Methode A)

10

3.64b 3-(4-Chlor-phenyl)-6-trimethylsilanylethynyl-pyridazin

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 2.25 g (10.0 mmol) 3-Chlor-6-(4-chlor-phenyl)-pyridazin in 50 mL Acetonitril und 20 mL THF nacheinander 3.48 mL (25.0 mmol) Triethylamin und 2.08 mL (15.0 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan gegeben. Dann werden 292 mg (0.40 mmol) Pd(dppf)Cl₂ und 76 mg (0.40 mmol) CuI gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1).

15

Ausbeute: 1.00 g (34.9 % d. Theorie)

20 C₁₅H₁₅ClN₂Si (M= 286,839)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 287/289

R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, DCM)

3.64c 3-(4-Chlor-phenyl)-6-ethinyl-pyridazin

25 Zu einer Lösung von 1.00 g (3.49 mmol) 3-(4-Chlor-phenyl)-6-trimethylsilanylethynyl-pyridazin in 10 mL DCM werden bei 0°C 1.10 g (3.49 mmol) TBAF gegeben. Das Eisbad wird entfernt und die Reaktionslösung 30 min gerührt. Es wird Wasser zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

30

Ausbeute: 700 mg (93.5 % d. Theorie)

C₁₂H₇ClN₂ (M= 214.656)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 215/217

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 215/217

Retentionszeit HPLC: 5.16 min (Methode B)

3.64d 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridazin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin (200 mg, 0.63 mmol) und 3-(4-Chlor-phenyl)-6-ethynyl-pyridazin (135 mg, 0.63 mmol).

Ausbeute: 15 mg (5.9 % d. Theorie)

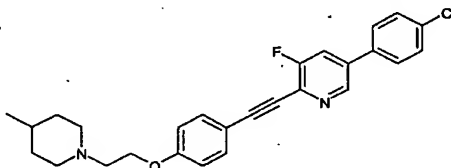
C₂₄H₂₂ClN₃O (M= 403,915)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406

Retentionszeit HPLC: 5.01 min (Methode A)

Beispiel 3.65

5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin



3.65a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 5.72 g (26.0 mmol) 4-Iod-phenol und 4.20 g (26.0 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-4-methyl-piperidin das Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.60 g (29.0 % d. Theorie)

C₁₄H₂₀INO (M= 345,226)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346

Retentionszeit HPLC: 5.70 min (Methode A)

3.65b 5-(4-Chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin-2-ol

Zu einer Lösung aus 22.1 g (101 mmol) 5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ol, 200 mL (400 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung und 731 mg (1.00 mmol) Pd(dppf)Cl₂ in 400 mL Aceton und 80 mL Wasser werden unter Argon 23.5 g (150 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei 60°C gerührt.

Aceton wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 160 mL 1 M Citronensäure auf pH 7 eingestellt. Die wässrige Phase wird dreimal mit EtOAc und einmal mit MeOH

extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc verrieben.

Ausbeute: 9.70 g (22.0 % d. Theorie)

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$ (M= 250,643)

5 ber.: Molpeak (M-H)⁺: 249/251 gef.: Molpeak (M-H)⁺: 249/251

Retentionszeit HPLC: 6.83 min (Methode A)

3.65c 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin

10 Zu einer Lösung von 9.70 g (38.7 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin-2-ol und 14.5 mmol (45.0 mmol) Tetrabutylammoniumbromid in 100 mL Toluol werden 13.2 g (93.0 mmol) Phosphorpentoxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 h bei 95°C gerührt. Nach Abkühlung wird die Toluolphase durch Dekantieren entfernt und der Rückstand zweimal mit Toluol versetzt und abdekantiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über
15 MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 4.90 g (40.4 % d. Theorie)

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}_2$ (M= 313,540)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 313/315/317 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 313/315/317

20 Retentionszeit HPLC: 6.01 min (Methode B)

3.65d 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin

Eine Lösung von 5.60 g (17.9 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin, 20.3 g (90.0 mmol) Zinn(II)-chlorid und 18.9 g (225 mmol) NaHCO_3 in 300 mL EtOAc wird 30 h
25 unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wird mit DCM verrieben und nach Filtration wird der Filtrerrückstand an der Luft getrocknet.

Ausbeute: 3.50 g (69.1 % d. Theorie)

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClN}_2$ (M= 283,557)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 283/285/287 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 283/285/287

Retentionszeit HPLC: 5.45 min (Methode B)

3.65e 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin

- 212 -

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.53 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin in 2 mL Wasser und 2.04 mL konzentrierter HCl werden bei -5°C 243 mg (3.53 mmol) Natriumnitrit in 0.5 mL Wasser zugegeben und die Reaktion eine weitere
5 Stunde bei 0°C gerührt. Das Diazoniumsalz wird abgesaugt, mit kaltem Wasser, Isopropanol und Ether gewaschen und im Exsikkator bei RT und 7 mbar über Nacht getrocknet. Dieses wird dann portionenweise bei 90°C in 50 mL PE (Siedepunkt 100-140°C) eingetragen. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird das Gemisch mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc
10 extrahiert und die organische Phase nacheinander mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.
Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE).
Ausbeute: 460 mg (45.5 % d. Theorie)
15 C₁₁H₆BrClFN (M= 286,533)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 286/288/290 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 286/288/290
Retentionszeit HPLC: 6.24 min (Methode B)

3.65f 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin
20 Analog Beispiel 3.64b wird aus 460 mg (1.61 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin und 0.33 mL (2.41 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan das Produkt erhalten.
Ausbeute: 490 mg (100 % d. Theorie)
C₁₆H₁₅ClFNSi (M= 303,842)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 304/306 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 304/306

25 3.65g 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin
Analog Beispiel 3.64c wird aus 490 mg (1.61 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin das Produkt erhalten.
Ausbeute: 300 mg (57.4 % d. Theorie)
30 C₁₃H₇ClFN (M= 231,659)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232/234 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232/234

3.65h 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (164 mg, 0.48 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-3-fluor-pyridin (110 mg, 0.48 mmol).

Ausbeute: 14 mg (6.6 % d. Theorie)

$C_{27}H_{26}ClFN_2O$ (M= 448.972)

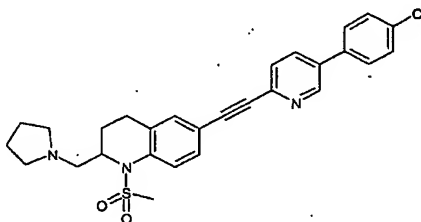
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451

Retentionszeit HPLC: 5.16 min (Methode B)

10

Beispiel 3.66

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-methansulfonyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin



15 Zu einer Lösung von 200 mg (0.47 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 3.46) in 5 mL DCM werden bei 0°C nacheinander 0.13 mL (0.93 mmol) Triethylamin und 36 μ L (0.47 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Es werden nochmals 36 μ L (0.47

20 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen und erschöpfend mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 9 mg (3.8 % d. Theorie)

25 $C_{28}H_{28}ClN_3O_2S$ (M= 506.071)

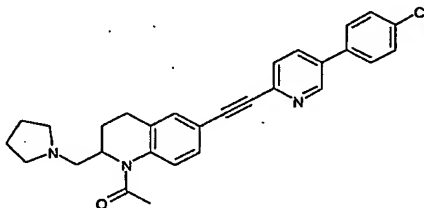
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 506/508 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 506/508

Retentionszeit HPLC: 5.26 min (Säule aus Methode A; Isokratisch: 30% Acetonitril)

Beispiel 3.67

- 214 -

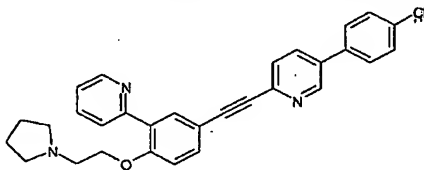
1-{6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-yl}-ethanon



- Zu einer Lösung von 220 mg (0.51 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 3.46) in 5 mL DCM werden 74 μ L (0.77 mmol) Acetanhydrid gegeben und die Mischung 2 h bei RT gerührt. Weitere 0.37 mL (3.85 mmol) Acetanhydrid werden zugegeben und die Reaktion weitere 4 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels HPLC-MS.
- 10 Ausbeute: 105 mg (43.5 % d. Theorie)
 $C_{29}H_{28}ClN_3O$ (M= 470,019)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 470/472 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 470/472
 Retentionszeit HPLC: 7.08 min (Methode A)

15 Beispiel 3.68

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-pyridin-2-yl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



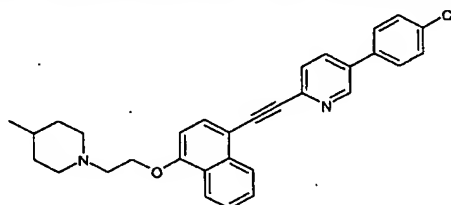
- Zu einer Lösung aus 115 mg (0.24 mmol) 2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin (siehe Beispiel 3.7), 0.5 mL (1.00 mmol) einer 2 M Na_2CO_3 -Lösung und 15 mg (0.24 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium in 1 mL 1,4-Dioxan und 0.3 mL Methanol werden 30 mg (0.24 mmol) Pyridin-3-boronsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM nach DCM/MeOH/ NH_3 1:1:0.1).
- 25 Ausbeute: 1.8 mg (1.6 % d. Theorie)
 $C_{30}H_{26}ClN_3O$ (M= 480,01)

ber.: Molpeak (M-H)⁺: 480/482gef.: Molpeak (M-H)⁺: 480/482

Retentionszeit HPLC: 6.50 min (Methode A)

Beispiel 3.69

- 5 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-naphthyl-1-ylethynyl}-pyridin



3.69a 1-[2-(4-Brom-naphthyl-1-yloxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Analog Beispiel 3.1e wird aus 1.0 g (5.35 mmol) 4-Brom-naphthyl-1-ol
und 323 mg (2.00 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-4-methyl-piperidin das Produkt erhalten.

- 10 Ausbeute: 530 mg (97.0 % d. Theorie)

C₁₈H₂₂BrNO (M= 348,286)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 348/350gef.: Molpeak (M+H)⁺: 348/350

Retentionszeit HPLC: 7.10 min (Methode A)

- 15 3.69b 1-[2-(4-Iod-naphthyl-1-yloxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[2-(4-Brom-naphthyl-1-yloxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (530 mg, 1.52 mmol).

Ausbeute: 500 mg (83.1 % d. Theorie)

C₁₈H₂₂I₂NO (M= 395,287)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 396

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 396

Retentionszeit HPLC: 6.74 min (Methode A)

3.69c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-naphthyl-1-ylethynyl}-pyridin

- 25 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-naphthyl-1-yloxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (277 mg, 0.70 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (150 mg, 0.70 mmol).

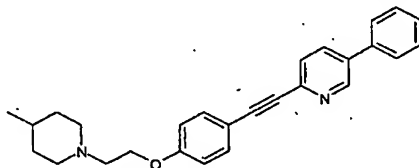
Ausbeute: 66 mg (19.6 % d. Theorie)

C₃₁H₂₉ClN₂O (M= 481,043)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483
 R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

Beispiel 3.70

5 2-{4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-phenyl-pyridin



3.70a 5-Brom-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (345 mg, 1.00 mmol) und 5-Brom-2-ethynyl-pyridin (83 mg, 0.39 mmol).

10 Ausbeute: 100 mg (25.0 % d. Theorie)

$C_{21}H_{23}BrN_2O$ (M= 399,334)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 399/401 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 399/401

R_f-Wert: 0.83 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

15 3.70.b 2-{4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-phenyl-pyridin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 100 mg (0.25 mmol) 5-Brom-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin, 0.25 mL (0.50 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung und 4 mg (0.01 mmol) Pd(dppf)Cl₂ in 5 mL 1,4-Dioxan und 2 mL MeOH 30 mg (0.25 mmol) Phenylboronsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird 3

20 Tage bei 90°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt und die organische Phase mit 40 mL Wasser und schließlich mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels HPLC-MS und durch

25 Säulenchromatographie an Kieselgel (Gradient: DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0.5 nach DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1).

Ausbeute: 27 mg (27.2 % d. Theorie)

$C_{27}H_{28}N_2O$ (M= 396,537)

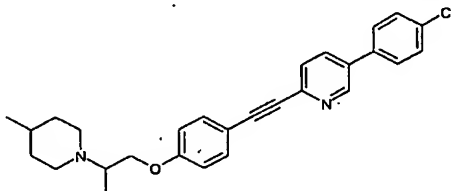
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 397

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 397

Retentionszeit HPLC: 7.61 min (Methode A)

Beispiel 3.71

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl}-pyridin



3.71a 1-(4-Iod-phenoxy)-propan-2-ol

- 5 Analog Beispiel 3.1e werden aus 1.39 g (10.0 mmol) 1-Brom-2-propanol und 2.20 g (10.0 mmol) 4-Iodphenol das Produkt erhalten.

Ausbeute: 2.00 g (71.9 % d. Theorie)

$C_9H_{11}IO_2$ (M= 278,091)

ber.: Molpeak (M+Na)⁺: 301

gef.: Molpeak (M+Na)⁺: 301

- 10 R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

3.71b 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-propan-2-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-(4-Iod-phenoxy)-propan-2-ol (2.00 g, 7.19 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (1.54 g, 7.20 mmol).

- 15 Ausbeute: 1.50 g (57.3 % d. Theorie)

$C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363,847)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

- 20 3.71c Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethylester

Zu einer Lösung von 1.50 g (4.12 mmol) 1-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-propan-2-ol und 1.14 mL (8.20 mmol) Triethylamin in 80 mL THF werden bei RT 0.35 mL (4.50 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben und die Reaktion 3 h bei
25 dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und der Rückstand mit 40 mL *tert*-Butylmethylether und 60 mL Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc).

Ausbeute: 1.00 g (54.9 % d. Theorie)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M= 441,937)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444

R_f-Wert: 0.78 (Kieselgel, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

- 5 3.71d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Zu einer Lösung von 133 mg (0.30 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-1-methyl-ethyl-ester in 2 mL DMF werden 0.21 mL (1.80 mmol) 4-Methylpiperidin gegeben und das Gemisch 16 h bei 60°C und 6 h bei 80°C
10 gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Isopropanol verrieben, abgesaugt und im Umlufttrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 65 mg (48.7 % d. Theorie)

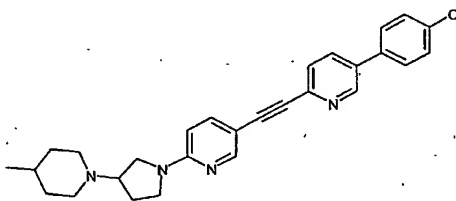
$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 445,009)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

- 15 Retentionszeit HPLC: 5.37 min (Methode B)

Beispiel 3.72

(1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-methylpiperidin



20

3.72a (*R*)-1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol

Analog Beispiel 3.31a (Reaktionszeit: 60 min bei 140°C) wird aus 2.72 g (11.5 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 1.00 g (11.5 mmol) (*R*)-3-Pyrrolidinol das Produkt erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (43.0 % d. Theorie)

- 25 $C_9H_{11}BrN_2O$ (M= 243,105)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242/244

Retentionszeit HPLC: 3.43 min (Methode A)

3.72b (*R*)-1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus (*R*)-1-(5-Brom-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol (1.20 g, 4.94 mmol).

Ausbeute: 1.30 g (90.8 % d. Theorie)

C₉H₁₁N₂O (M= 290,105)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 291 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 291

Retentionszeit HPLC: 3.48 min (Methode A)

3.72c (*R*)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-ol

10 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus (*R*)-1-(5-Iod-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-3-ol (1.30 g, 4.48 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (957 mg, 4.48 mmol).

Ausbeute: 1.36 g (80.7 % d. Theorie)

C₂₂H₁₈ClN₃O (M= 375,861)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378

15 Retentionszeit HPLC: 6.76 min (Methode A)

3.72d 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-on

20 Zu einer Lösung von 200 mg (0.53 mmol) (*R*)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-ol in 10 mL DCM werden 0.43 mL (5.32 mmol) Pyridin und 2.26 g (0.80 mmol, 15 Gewichtsprozent) Dess-Martin-Periodinan in DCM gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei RT gerührt und zu einer Lösung von halbgesättigter NaHCO₃-Lösung und *tert*-Butylmethylether gegeben. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Das Produkt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

25 Ausbeute: 100 mg (35.2 % d. Theorie)

C₂₂H₁₆ClN₃O (M= 373,845)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 374/376 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 374/376

3.72e (1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-yl)-4-
30 methylpiperidin

Zu einer Lösung von 100 mg (0.19 mmol, 70% Reinheit) 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-pyrrolidin-3-on und 22 µL 4-Methylpiperidin (0.19 mmol) in 5 mL THF werden 48 mg (0.22 mmol) NaBH(OAc)₃ und 27 µL (0.47 mmol)

Essigsäure gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Die weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels

5 HPLC-MS.

Ausbeute: 11 mg (12.9 % d. Theorie)

$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_4$ ($M = 457,023$)

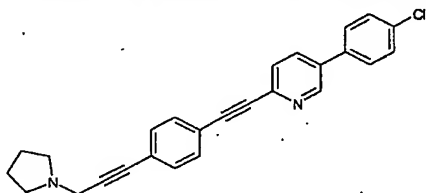
ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 457/459 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 457/459

Retentionszeit HPLC: 5.19 min (Methode A)

10

Beispiel 3.73

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-prop-1-ynyl)-phenylethynyl]-pyridin



3.73a 1-[3-(4-Brom-phenyl)-prop-2-ynyl]-pyrrolidin

15 Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 4-Brom-iodbenzol (10.9 g, 38.5 mmol) und 1-Prop-2-ynyl-pyrrolidin (4.20 g, 71% Reinheit, 27.3 mmol).

Ausbeute: 6.40 g (88.7 % d. Theorie)

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}$ ($M = 264,167$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 264/266 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 264/266

20

3.73b 1-[3-(4-Iod-phenyl)-prop-2-ynyl]-pyrrolidin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift II aus 1-[3-(4-Brom-phenyl)-prop-2-ynyl]-pyrrolidin (3.2 g, 12.1 mmol).

Ausbeute: 230 mg (4.6 % d. Theorie)

25 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{IN}$ ($M = 311,168$)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 312 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 312

3.73c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-prop-1-ynyl)-phenylethynyl]-pyridin

Hergestellt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift I aus 1-[3-(4-Iod-phenyl)-prop-2-ynyl]-pyrrolidin (230 mg, 75%, 0.55 mmol) und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin (118 mg, 0.55 mmol).

Ausbeute: 96 mg (43.7 % d. Theorie)

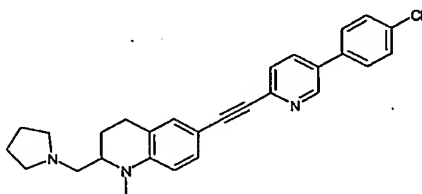
5. $C_{26}H_{21}ClN_2$ (M= 396,924)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 397/399 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 397/399

Retentionszeit HPLC: 5.03 min (Methode B)

Beispiel 3.74

10 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-methyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin



Zu einer Lösung von 350 mg (0.82 mmol) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin (siehe Beispiel 3.46) in 1.6 mL THF werden 37 mg (1.23 mmol) Paraformaldehyd in 1.8 mL THF gegeben. Zu diesem Gemisch werden 0.24 mL Essigsäure und 1.2 mL THF gegeben. Schließlich werden 1.00 g (2.05 mmol) Cyanoborhydrid-Resin (Makroporöses Polystyren, Beladung: 2.04 mmol/g) zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Nach Filtration wird das Filtrat mit 1.50 g (2.15 mmol) Toluolsulfonsäure-Resin (Makroporöses Polystyren, Beladung: 1.43 mmol/g) versetzt, 30 min geschüttelt und abgesaugt. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt und die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mittels HPLC-MS.

Ausbeute: 33 mg (9.1 % d. Theorie)

$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M= 442,008)

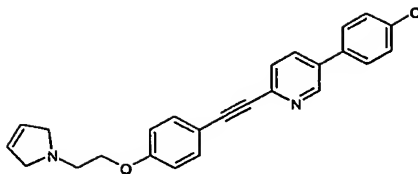
25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444

Retentionszeit HPLC: 5.22 min (Methode B)

Beispiel 4

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin

- 222 -



4a 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol

Eine Suspension von 11 g (50 mmol) 4-Iodphenol, 3.88 mL (55 mmol) 2-Bromethanol
 5 und 8.3 g (60 mmol) K_2CO_3 in 60 mL Aceton wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das
 Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, erschöpfend mit
 EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen
 des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel
 (Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt.

10 Ausbeute: 2.9 g (22.0 % d. Theorie)

$C_8H_9IO_2$ (M= 264,064)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 264 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 264

R_f-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

15 4b 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 2.9 g (11 mmol) 2-(4-Iod-
 phenoxy)-ethanol und 2.35 g (11 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin in 50 mL
 Piperidin 253 mg (0.22 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 42 mg (0.22
 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei RT gerührt. Das
 20 Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit EtOAc
 verrührt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2.1 g (54.7 % d. Theorie)

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ (M= 349,820)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 350 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 350

25 R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

4c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 85 mg (0.24 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-
 pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol und 41 μ L (0.29 mmol) Triethylamin in 10 mL DCM
 30 werden 23 μ L (0.29 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das

Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur nachgerührt. Man tropft 46 μ L (0.58 mmol) 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrol zu, erwärmt auf RT und rührt über Nacht. Man gibt 1 mL DMF zu und erwärmt für 8 h auf 70°C. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet die organische Phase über

5 Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 16 mg (16.4 % d. Theorie)

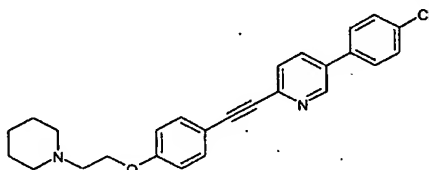
$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ (M= 400,912)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 401/403

10 R_f -Wert: 0.16 (Kieselgel, DCM/MeOH 95:5)

Beispiel 4.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



15

4.1a Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl-ester

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.2 g (6.29 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol und 1.74 mL (12.58 mmol) Triethylamin in 25 mL

20 THF werden 0.59 mL (7.55 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden 5 mL Pyridin zugegeben und weitere 18 h bei RT gehalten. Das Lösungsmittel wird i.vac. entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Diethylether verrieben. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und getrocknet.

25 Ausbeute: 2.4 g (89.2 % d. Theorie)

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$ (M= 427,910)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430

R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

30 4.1b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Zu einer Lösung von 85.6 mg (0.2 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl-ester in 2 mL DMF werden 99 μ L (1.0 mmol) Piperidin gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird i.vac. abdestilliert, der Rückstand mit 5 mL Wasser und 40 mL DCM verrührt, die
 5 organische Phase wird abgetrennt und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit 20 mL Diethylether verrieben und abgesaugt.

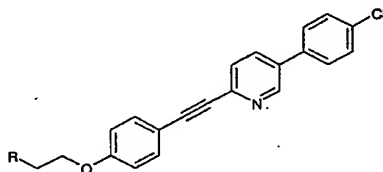
Ausbeute: 62 mg (74.3 % d. Theorie)

C₂₆H₂₅ClN₂O (M= 416,955)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

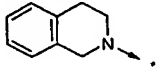
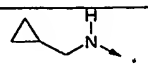

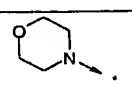
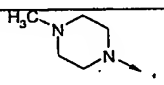
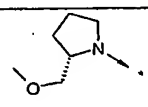
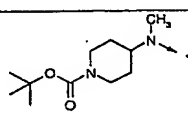
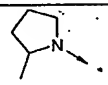
Retentionszeit HPLC: 6.51 min (Methode A)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 4.1b beschrieben hergestellt:



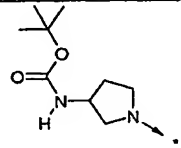
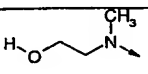
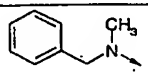
15

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
4.2		48.9	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O	389/391 [M+H] ⁺	6.15 (A)
4.3		27.5	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O	454/456 [M+H] ⁺	7.25 (A)
4.4		28.4	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₃ O	440/442 [M+H] ⁺	7.46 (A)
4.5		50.3	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	7.46 (A)
4.6		27.2	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O	460/462 [M+H] ⁺	5.86 (A)

4.7		69.9	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 [M+H] ⁺	7.98 (A)
4.8		55.8	$C_{25}H_{23}ClN_2O$	403/405 [M+H] ⁺	6.24 (A)
4.9		72.0	$C_{30}H_{32}ClN_3O$	486/488 [M+H] ⁺	5.54 (A)
4.10		65.6	$C_{25}H_{23}ClN_2O_2$	418/420 [M+H] ⁺	6.38 (A)
4.11		48.6	$C_{26}H_{26}ClN_3O$	432/434 [M+H] ⁺	5.78 (A)
4.12		50.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	0.80 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)
4.13		33.0	$C_{32}H_{36}ClN_3O_3$	546/548 [M+H] ⁺	0.75 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)
4.14		54.0	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	417/419 [M+H] ⁺	0.78 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 4.1b beschrieben hergestellt, wobei man das Reaktionsgemisch nach Entfernen des Lösungsmittels mit 5 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, mit 40 mL DCM extrahiert und nach Abtrennen der organischen Phase diese mit Na₂SO₄ trocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
----------	---	--------------	--------------	-----------------	--------------------------------------

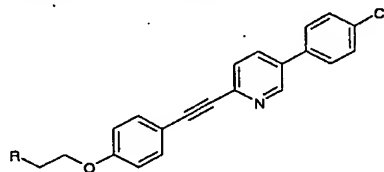
4.15		57.9	$C_{30}H_{32}ClN_3O_3$	518/520 [M+H] ⁺	7.94 (A)
4.16		73.7	$C_{24}H_{23}ClN_2O_2$	407/409 [M+H] ⁺	6.29 (A)
4.17		61.8	$C_{29}H_{25}ClN_2O$	453/455 [M+H] ⁺	7.81 (A)

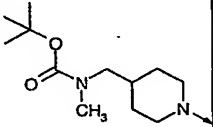
Zu einer Lösung von 1 eq. Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl-ester in DMF (2 mL/0.25 mmol) werden 3 eq. des entsprechendenamins gegeben und das Reaktionsgemisch 16-72 h bei 60-70°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt in 2 Varianten:

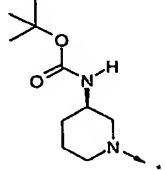
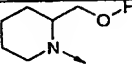

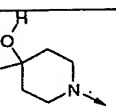
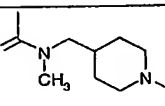
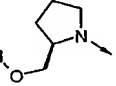

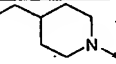
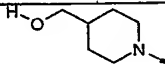

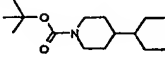

Variante A: Das Reaktionsgemisch wird direkt via HPLC gereinigt.

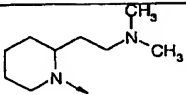
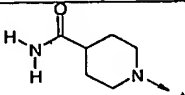
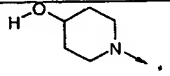
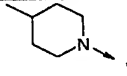
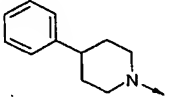
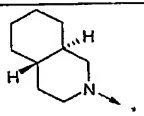
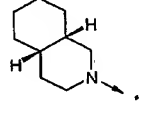
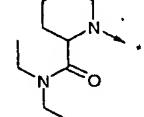
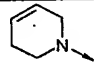
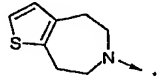
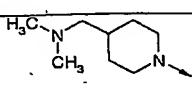
Variante B: Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird der entstandene Niederschlag mit 1.5 mL Isopropanol versetzt, abgesaugt, mit wenig Isopropanol nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 30°C über Nacht getrocknet.

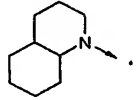
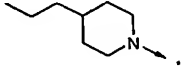
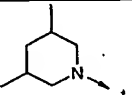
Die folgenden Verbindungen werden mit dieser Vorschrift erhalten:



Beispiel	R	Ausbeute (%) (Variante)	Summen- formel	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
4.18		53.6 (A)	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 [M+H] ⁺	5.44 (B)

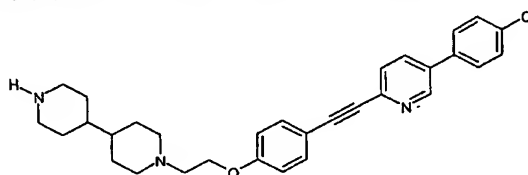
4.19		37.6 (A)	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₃	532/534 [M+H] ⁺	5.24 (B)
4.20		42.1 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	7.19 (A)
4.21		41.3 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7.95 (A)
4.22		40.3 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	4.68 (B)
4.23		69.3 (A)	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	6.86 (A)
4.24		70.2 (A)	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	4.68 (A)
4.25		27.0 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	5.30 (B)
4.26		23.4 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	8.09 (A)
4.27		70.7 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	6.79 (A)
4.28		20.0 (B)	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5.49 (B)
4.29		66.6 (B)	C ₃₆ H ₄₂ ClN ₃ O ₃	600/602 [M+H] ⁺	5.70 (B)
4.30		9.2 (A)	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O	433/435 [M+H] ⁺	5.20 (B)

4.31		22.9 (A)	$C_{30}H_{34}ClN_3O$	488/490 [M+H] ⁺	5.60 (A)
4.32		87.0 (B)	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	460/462 [M+H] ⁺	0.12 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.33		48.0 (B)	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	0.13 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.34		39.0 (B)	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H] ⁺	0.28 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.35		61.7 (B)	$C_{31}H_{29}ClN_2O$	493/495 [M+H] ⁺	0.35 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.36		20.4 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0.25 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.37		75.6 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0.23 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.38		69.0 (B)	$C_{31}H_{34}ClN_3O_2$	516/518 [M+H] ⁺	0.20 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.39		40.5 (B)	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 [M+H] ⁺	0.22 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.40		63.5 (B)	$C_{29}H_{25}ClN_2OS$	485/487 [M+H] ⁺	0.18 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
4.41		38.8 (B)	$C_{29}H_{32}ClN_3O$	474/476 [M+H] ⁺	0.09 (DCM/MeOH/NH ₃

					95:5:0.5)
4.42		41.7 (B)	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	0.30 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.43		55.8 (B)	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	0.23 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)
4.44		29.7 (B)	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	0.32 (DCM/MeOH/NH ₃ 95:5:0.5)

Beispiel 4.45

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-[4,4']bipiperidin



5

Zu einer Lösung von 200 mg (0.33 mmol) 1'-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-[4,4']bipiperidiny-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Beispiel 4.29) in 5 mL DCM werden 3 mL einer 5 N HCl-Lösung in Isopropanol zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit 30 mL DCM, neutralisiert mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, versetzt mit 30 mL Wasser, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit DCM und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt. Ausbeute: 127 mg (76.3 % d. Theorie)

$C_{31}H_{34}ClN_3O$ (M= 500,089)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 500/502 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 500/502
R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

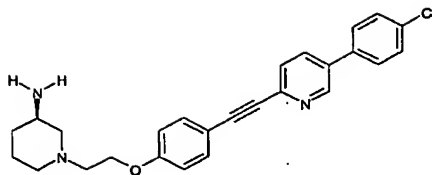
15

Beispiel 4.46

(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-ylamin

20

- 230 -



Zu einer Lösung von 110 mg (0.21 mmol) [(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 4.19) in 5 mL DCM werden 1.5 mL einer 5 N HCl-Lösung in Isopropanol zugegeben und das
 5 Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wird mit wenig *tert*-Butylmethylether versetzt, filtriert, mit *tert*-Butylmethylether gewaschen und bei 30°C getrocknet.

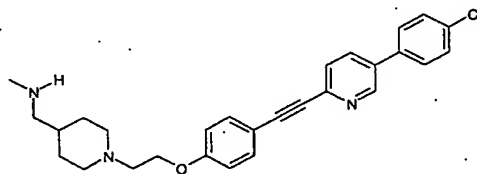
Ausbeute: 104 mg (99.5 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3O \cdot 2HCl$ (M= 504,892)

- 10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434
 R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Beispiel 4.47

- [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-
 15 methyl-amin



Hergestellt analog Beispiel 4.46 aus 160 mg (0.29 mmol) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-methyl-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 4.18).

- 20 Ausbeute: 156 mg (100 % d. Theorie)

$C_{28}H_{30}ClN_3O \cdot 2HCl$ (M= 532,946)

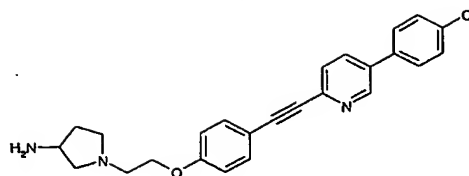
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

R_f-Wert: 0.13 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

- 25 **Beispiel 4.48**

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ylamin

- 231 -



Zu einer Lösung von 45 mg (0.09 mmol) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 4.15) in 5 mL DCM werden 1 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch für 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 20 mL DCM, wäscht die organische Phase mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

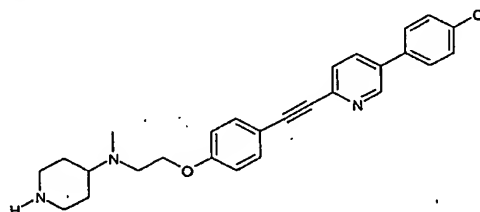
Ausbeute: 15 mg (41.3 % d. Theorie)

C₂₅H₂₄ClN₃O (M= 417,943)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 418/420 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 418/420
Retentionszeit HPLC: 5.86 min (Methode A)

Beispiel 4.49

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-methyl-piperidin-4-yl-amin



Zu einer Lösung von 22 mg (0.04 mmol) 4-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-carbonsäure-*tert*-butylester in 5 mL DCM werden 60 µL (0.8 mmol) Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein und verrührt den Rückstand mit Diethylether. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 12 mg (67.3 % d. Theorie)

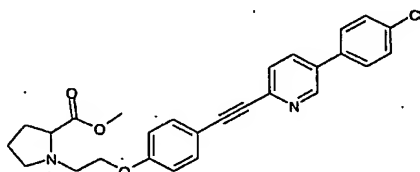
C₂₇H₂₈ClN₃O⁺CF₃COOH (M= 560,017)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447

R_f-Wert: 0.07 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

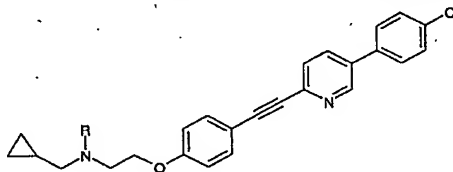
Beispiel 4.50

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-carbonsäuremethylester



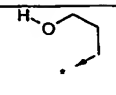
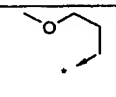
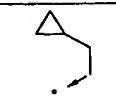
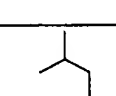
- 5 Zu einer Lösung von 171 mg (0.4 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester in 2 mL DMF werden 0.15 mL Ethyldiisopropylamin und 73 mg (0.44 mmol) Prolin-methylester (eingesetzt als Hydrochlorid) gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein und reinigt den Rückstand via HPLC.
- 10 Ausbeute: 10 mg (5.4 % d. Theorie)
 $C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M= 460,965)
 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463
 R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

- 15 Mit beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:



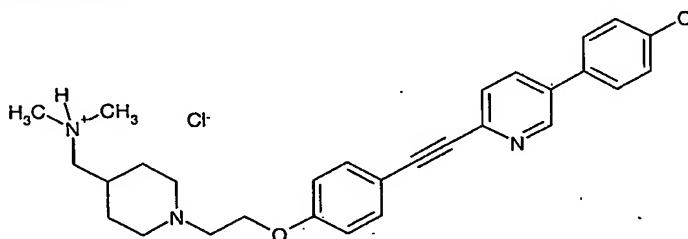
Beispiel	R
4.51	
4.52	
4.53	

- 233 -

4.54	
4.55	
4.56	
4.57	

Beispiel 4.58

[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-dimethyl-amin Hydrochlorid



5

Eine Lösung von 15 mg (0.03 mmol) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-dimethyl-amin (Beispiel 4.41) in 6 mL DCM und 4 mL Aceton wird solange mit gesättigter etherischer HCl-Lösung versetzt bis sich bei der Zugabe kein Niederschlag mehr bildet. Das entstandene Salz wird im Stickstoffstrom abgesaugt und getrocknet.

10

Ausbeute: 10 mg (61.2 % d. Theorie)

$C_{29}H_{32}ClN_3O \cdot HCl$ (M= 510,512)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476

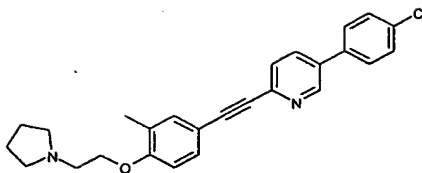
Fp: >250°C

15

Beispiel 5

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

- 234 -



5a 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 0.48 g (11
 5 mmol) NaH in 50 mL THF 2.34 g (10 mmol) 4-Iod-2-methyl-phenol portionenweise
 zugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann werden 0.85
 mL (12 mmol) 2-Bromethanol, gelöst in 5 mL THF, zugetropft und 18 h bei RT gerührt.
 Man versetzt mit 5 mL DMF und erhitzt das Reaktionsgemisch für 8 h auf 70°C. Man
 10 engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc
 und trocknet mit Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der
 Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.39 g (14.0 % d. Theorie)

C₉H₁₁IO₂ (M= 278,091)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 27915 R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

5b 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol

Hergestellt analog Beispiel 4b aus 380 mg (1.37 mmol) 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-
 ethanol und 292 mg (1.37 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin in 38 mL Piperidin.

20 Ausbeute: 340 mg (68.4 % d. Theorie)

C₂₂H₁₈ClNO₂ (M= 363,847)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364R_F-Wert: 0.26 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

25 5c Methansulfonsäure 2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl-ester

Hergestellt analog Beispiel 4.1a aus 310 mg (0.93 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-
 pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol und 88 µL (1.12 mmol)
 Methansulfonsäurechlorid.

30 Ausbeute: 300 mg (72.7 % d. Theorie)

C₂₃H₂₀ClNO₄S (M= 441,937)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444

R_f-Wert: 0.35 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

5d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
5 Eine Lösung von 110 mg (0.25 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl-ester in 2.11 mL (25 mmol) Pyrrolidin wird 3 h auf 70°C erwärmt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels und Umkristallisation aus EtOH erhält man das
10 gewünschte Produkt.

Ausbeute: 55 mg (52.8 % d. Theorie)

C₂₆H₂₅ClN₂O (M= 416,955)

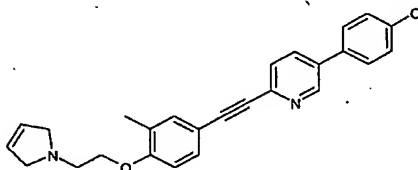
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

Retentionszeit HPLC: 7.19 min (Methode A)

15

Beispiel 5.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin



20 Hergestellt analog Beispiel 5d aus 110 mg (0.25 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl-ester und 1.92 mL (25 mmol) 2,5-Dihydro-1H-pyrrol.

Ausbeute: 10 mg (9.6 % d. Theorie)

C₂₆H₂₃ClN₂O (M= 414,939)

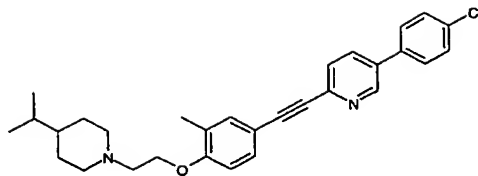
25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415/417

R_f-Wert: 0.50 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

Beispiel 5.2

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-isopropyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin
30

- 236 -



Zu einer Lösung von 88 mg (0.2 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl-ester und 0.34 mL (2 mmol)

Ethyldiisopropylamin in 1.8 mL DMF werden 164 mg (1.0 mmol) 4-Isopropyl-piperidin

5 (eingesetzt als Hydrochlorid) gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt.

Man filtriert durch einen Spritzenfilter und reinigt den Reaktionsansatz via HPLC.

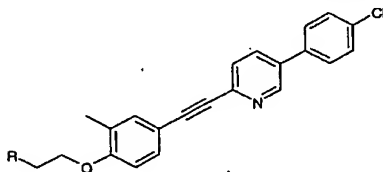
Ausbeute: 18 mg (19.4 % d. Theorie)

$C_{30}H_{33}ClN_2O$ (M= 473,063)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475

10 Retentionszeit HPLC: 5.70 min (Methode B)

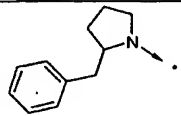
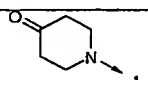
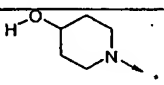
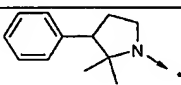
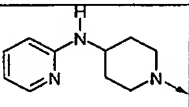
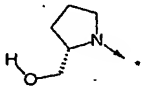
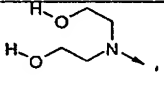
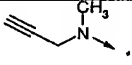
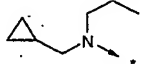
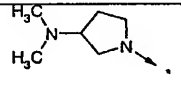
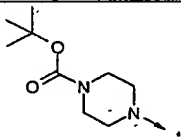
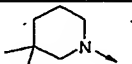
Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt:

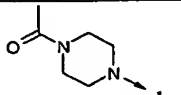
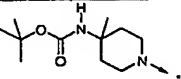
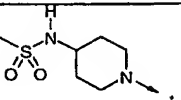
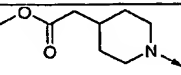
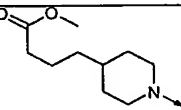
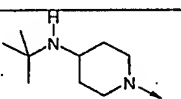
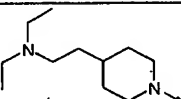
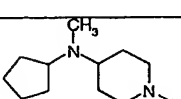
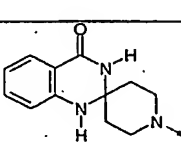


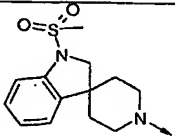
15

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
5.3		18.3	$C_{32}H_{29}ClN_2O$	493/495 [M+H] ⁺	5.70 (B)
5.4		48.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.5		10.9	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.49 (B)

- 237 -

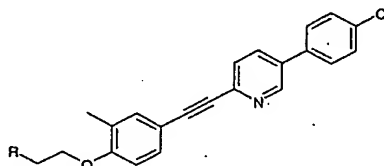
5.6		25.6	$C_{33}H_{31}ClN_2O$	507/509 [M+H] ⁺	5.73 (B)
5.7		20.2	$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$	445/447 [M+H] ⁺	4.82 (B)
5.8		24.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4.69 (B)
5.9		17.3	$C_{34}H_{33}ClN_2O$	521/523 [M+H] ⁺	5.83 (B)
5.10		40.1	$C_{32}H_{31}ClN_4O$	523/525 [M+H] ⁺	4.25 (B)
5.11		12.3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4.89 (B)
5.12		31.0	$C_{26}H_{27}ClN_2O_3$	451/453 [M+H] ⁺	4.62 (B)
5.13		17.7	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 [M+H] ⁺	5.03 (B)
5.14		29.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.46 (B)
5.15		52.9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 [M+H] ⁺	4.15 (B)
5.16		21.4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 [M+H] ⁺	5.43 (B)
5.17		19.8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.43 (B)

5.18		28.1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H] ⁺	4.66 (B)
5.19		11.4	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 [M+H] ⁺	5.60 (B)
5.20		7.4	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3S$	524/526 [M+H] ⁺	4.79 (B)
5.21		13.5	$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$	503/505 [M+H] ⁺	5.16 (B)
5.22		14.0	$C_{32}H_{35}ClN_2O_3$	531/533 [M+H] ⁺	5.39 (B)
5.23		16.6	$C_{31}H_{36}ClN_3O$	502/504 [M+H] ⁺	4.15 (B)
5.24		24.5	$C_{33}H_{40}ClN_3O$	530/532 [M+H] ⁺	4.19 (B)
5.25		4.8	$C_{33}H_{38}ClN_3O$	528/530 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.26		24.0	$C_{34}H_{31}ClN_4O_2$	563/565 [M+H] ⁺	4.92 (B)

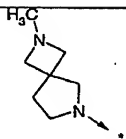
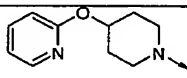
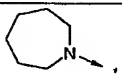
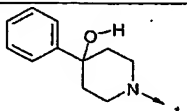
5.27		36.8	$C_{35}H_{34}ClN_3O_3S$	612/614 [M+H] ⁺	5.43 (B)
------	---	------	-------------------------	-------------------------------	----------

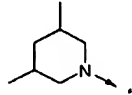
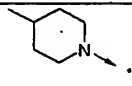
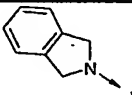
Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei man nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch i.vac. eingengt, den Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Phase erschöpfend mit DCM extrahiert und die

5 organische Phase über Na_2SO_4 trocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (DCM/MeOH 95:5 oder 8:2) gereinigt.

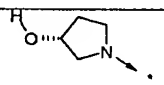
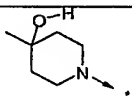
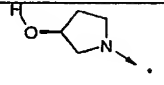
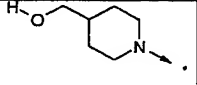
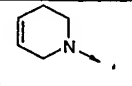


10


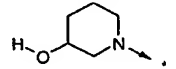
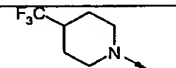
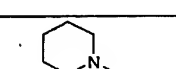
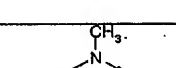
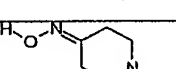
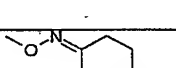
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
5.28		37.6	$C_{29}H_{30}ClN_3O$	472/474 [M+H] ⁺	4.05 (B)
5.29		35.8	$C_{32}H_{30}ClN_3O_2$	524/526 [M+H] ⁺	5.43 (B)
5.30		60.7	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	446/448 [M+H] ⁺	5.26 (B)
5.31		37.1	$C_{33}H_{31}ClN_2O_2$	523/525 [M+H] ⁺	5.33 (B)

5.32		53.2	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5.53 (B)
5.33		48.8	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	5.26 (B)
5.34		46.1	$C_{30}H_{25}ClN_2O$	465/467 [M+H] ⁺	5.33 (B)

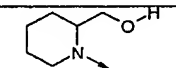
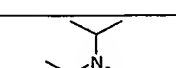
Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei das Reaktionsgemisch je nach Bedarf zwischen 4 und 18 h auf 60°C erwärmt wird. Man engt nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Alox gereinigt.

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massenspektrum	R _f -Wert auf Alox (Fließmittel)
5.35		64.7	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	0.52 (EtOAc)
5.36		74.8	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	0.31 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.37		48.5	$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$	433/435 [M+H] ⁺	0.52 (Cyc/EtOAc 1:2)
5.38		78.1	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	0.38 (Cyc/EtOAc 1:3)
5.39		65.3	$C_{27}H_{25}ClN_2O$	429/431 [M+H] ⁺	0.70 (Cyc/EtOAc 2:1)

- 241 -

5.40		49.7	$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$	473/475 [M+H] ⁺	0.34 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.41		52.6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	0.21 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.42		81.8	$C_{28}H_{26}ClF_3N_2O_2$	499/501 [M+H] ⁺	0.57 (Cyc/EtOAc 3:1)
5.43		47.0	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H] ⁺	0.72 (Cyc/EtOAc 2:1)
5.44		12.0	$C_{26}H_{25}ClN_2O$	417/419 [M+H] ⁺	0.52 (Cyc/EtOAc 4:1)
5.45		32.6	$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$	461/463 [M+H] ⁺	0.27 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.46		44.3	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H] ⁺	0.25 (Cyc/EtOAc 4:1)

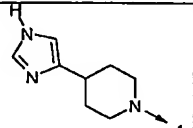
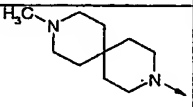
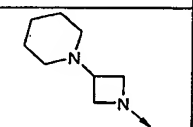
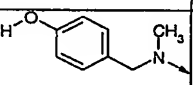
Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei das Reaktionsgemisch 18 h auf 60°C erwärmt wird.

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R _f -Wert auf Alox (Fließmittel)
5.47		28.2	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	0.40 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.48		6.7	$C_{28}H_{31}ClN_2O$	447/449 [M+H] ⁺	0.63 (Cyc/EtOAc 4:1)

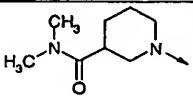
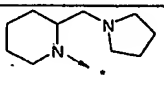
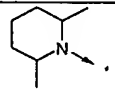
5

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei das Reaktionsgemisch je nach Bedarf zwischen 6 und 14 h auf 60°C erwärmt wird. Man engt nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit gesättigter K₂CO₃-Lösung, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit DCM und

trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Alox gereinigt.

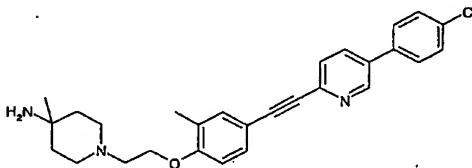
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R _f -Wert auf Alox (Fließmittel) oder Retentionszeit HPLC in min (Methode)
5.49		5.5	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₄ O	497/499 [M+H] ⁺	0.36 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.50		8.3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4.12 (B)
5.51		3.9	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O	486/488 [M+H] ⁺	4.46 (B)
5.52		36.2	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	483/485 [M+H] ⁺	0.54 (Cyc/EtOAc 1:1)

- 5 Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 5.2 beschrieben hergestellt, wobei das Reaktionsgemisch je nach Bedarf zwischen 3 und 18 h auf 100°C erwärmt wird. Man engt nach beendeter Reaktion das Reaktionsgemisch i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit gesättigter K₂CO₃-Lösung, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des
- 10 Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Alox gereinigt.

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	R _f -Wert auf Alox (Fließmittel) oder Retentionszeit HPLC in min (Methode)
5.53		75.7	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	0.31 (Cyc/EtOAc 1:1)
5.54		23.3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4.22 (B)
5.55		15.2	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5.39 (B)

Beispiel 5.56

1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ylamin



5

Zu einer Lösung von 130 mg (0.23 mmol) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-yl]-carbaminsäure-*tert*-butylester (Beispiel 5.19) in 10 mL DCM wird 1 mL Trifluoressigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch 14 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein (Wasserbadtemperatur max. 30°C), versetzt den Rückstand mit verdünnter K₂CO₃-Lösung, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase mit Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit Diisopropylether verrieben; der Niederschlag abgesaugt und an der Luft getrocknet.

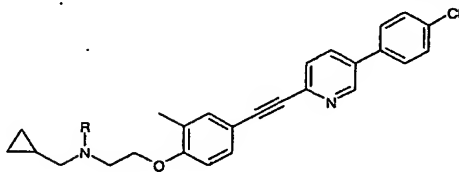
Ausbeute: 65 mg (60.9 % d. Theorie)

15 C₂₈H₃₀ClN₃O (M= 460,024)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

Retentionszeit HPLC: 4.09 min (Methode B)

Mit beschriebenen Verfahren können folgende Verbindungen hergestellt werden:

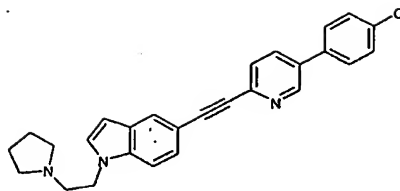


Beispiel	R
5.57	
5.58	
5.59	
5.60	
5.61	
5.62	
5.63	

Beispiel 6

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol

- 245 -



6a 2-(5-Iod-indol-1-yl)-ethanol

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Suspension von 27.1 g (484 mmol) KOH in 150 mL DMSO 30 g (121 mmol) 5-Iodindol gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei RT
 5 gehalten, mit Eiswasser auf 0°C gekühlt, 9.7 mL (145 mmol) 2-Chlorethanol in 30 mL DMSO werden langsam zugetropft und 4.5 h bei RT nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 L EtOAc versetzt, viermal mit jeweils 800 mL Wasser und einmal mit 400 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der
 10 Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 20.5 g (59.1 % d. Theorie)

C₁₀H₁₀INO (M= 287,102)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 288 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 288

Retentionszeit HPLC: 7.98 min (Methode A)

15

6b 2-(5-Trimethylsilanylethynyl-indol-1-yl)-ethanol

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 30 g (104 mmol) 2-(5-Iod-indol-1-yl)-ethanol und 18 mL (125 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan in 480 mL Triethylamin und 120 mL THF werden 398 mg (2.1 mmol) CuI und 1.47 g (2.1 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ gegeben und 30
 20 min bei 0°C und 2 h bei RT nachgerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in 300 mL EtOAc auf, wäscht die organische Phase mit 150 mL Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: Cyc/EtOAc 4:1 nach 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 26.85 g (100 % d. Theorie)

25 C₁₅H₁₉NOSi (M= 257,411)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 258 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 258R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

6c 2-(5-Ethinyl-indol-1-yl)-ethanol

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 21.5 g (83.5 mmol) 2-(5-Trimethylsilanylethynyl-indol-1-yl)-ethanol in 500 mL THF 29 g (91.8 mmol) TBAF gegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in 300 mL EtOAc auf, wäscht die organische Phase zweimal mit jeweils 5 200 mL Wasser und einmal mit 200 mL gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt in Form eines brauen Öls.

Ausbeute: 15.46 g (100 % d. Theorie)

C₁₂H₁₁NO (M= 185,228)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186
Retentionszeit HPLC: 7.04 min (Methode A)

6d 2-[5-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-indol-1-yl]-ethanol

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 23.0 g (124 mmol) 2-(5-Ethynyl-indol-1-yl)-ethanol und 35 mL (248 mmol) Diisopropylamin in 1150 mL THF 29.4 g (124 15 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin, 241 mg (1.3 mmol) CuI und 888 mg (1.3 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ gegeben und das Reaktionsgemisch 3.5 h auf 50°C erwärmt. Man gibt erneut 241 mg CuI und 888 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 9 g (38 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin zu, rührt weitere 2.5 h bei 50°C, 64 h bei RT und weitere 8 h bei 60°C. Man engt i.vac. ein, versetzt den 20 Rückstand mit 500 mL 3% NH₃-Lösung und 800 mL EtOAc. Man filtriert den entstandenen Niederschlag ab, wäscht diesen mit Wasser und trocknet ihn bei 50°C. Die beiden Phasen des Filtrates werden getrennt und die organische Phase i.vac. eingeengt. Der Rückstand wird mit 500 mL PE/Diisopropylether (1:1) kräftig durchgerührt und abgesaugt. Beide Produktfraktionen werden anschliessend vereinigt.

25 Ausbeute: 24.96 g (58.9 % d. Theorie)

C₁₇H₁₃BrN₂O (M= 341,210)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 340/342 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 340/342

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

30 6e 2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethanol

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 19.0 g (55.7 mmol) 2-[5-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-indol-1-yl]-ethanol und 11.55 g (72.4 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 320 mL 1,4-Dioxan und 80 mL MeOH 56 mL 2 M Na₂CO₃-Lösung und

- 247 -

1.29 g (1.1 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h auf 110°C erhitzt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 300 mL Wasser und rührt die Suspension kräftig durch. Man filtriert den Niederschlag ab und wäscht diesen mit 200 mL Wasser nach. Der Niederschlag wird
5 dreimal mit jeweils 600 mL PE/DCM (5:1) aufgeschlämmt, abgesaugt und schliesslich an der Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 17.11 g (82.4 % d. Theorie)

$C_{23}H_{17}ClN_2O$ (M= 372,858)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 373/375 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 373/375

10 R_f -Wert: 0.42 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

6f Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl ester

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 16.0 g (42.9 mmol) 2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethanol in 480 mL THF und 30 mL Pyridin
15 7.1 mL (51.5 mmol) Triethylamin gegeben und diese auf 0°C gekühlt. Anschliessend tropft man eine Lösung von 4 mL (51.5 mmol) Methansulfonsäure-chlorid in 20 mL THF langsam zu, lässt auf RT erwärmen und rührt weitere 2 h bei RT nach. Die Reaktionslösung wird filtriert und i.vac. eingeeengt. Der Rückstand wird mit 1 L DCM
20 versetzt, mit 400 mL Wasser gewaschen und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit 600 mL PE/DCM (5:1) aufgeschlämmt, abgesaugt und schliesslich an der Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 17.10 g (88.4 % d. Theorie)

25 $C_{24}H_{19}ClN_2O_3S$ (M= 450,948)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 451/453 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 451/453

R_f -Wert: 0.9 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

6g 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol

30 Zu einer Lösung von 600 mg (1.33 mmol) Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl-ester in 12 mL DMF werden 1.1 mL (13.3 mmol) Pyrrolidin gegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein,

nimmt den Rückstand in wenig DCM auf und reinigt das Produkt chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

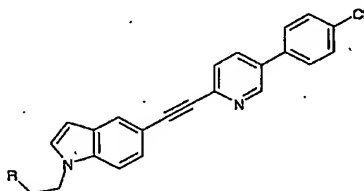
Ausbeute: 301 mg (53.1 % d. Theorie)

$C_{27}H_{24}ClN_3$ (M= 425,965)

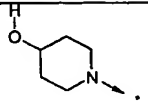
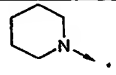
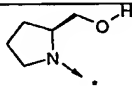
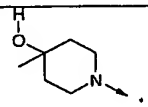
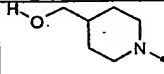
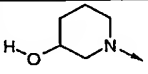
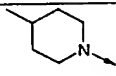
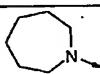

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428

R_F-Wert: 0.44 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 6g beschrieben hergestellt, wobei
 10 jeweils 5-20 eq. des Amins eingesetzt werden und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT (Methode A) oder 24 h bei RT und 24 h bei 60°C (Methode B) oder 7.5 h bei 80°C (Methode C) oder 48 h bei 80°C (Methode D) gerührt wird. Man versetzt mit DCM und Wasser, trennt die Phasen und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach
 15 Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch an Alox gereinigt.



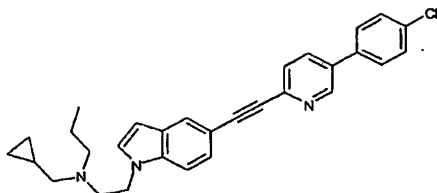
Beispiel (Methode)	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen- spektrum	R _F -Wert auf Alox (Fließmittel) oder Retentionszeit HPLC in min (Methode)
6.1 (A)		33.1	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 [M+H] ⁺	0.24 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.2 (B)		35.2	$C_{27}H_{24}ClN_3O$	442/444 [M+H] ⁺	0.46 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)

6.3 (B)		34.7	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 [M+H] ⁺	0.32 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
6.4 (B)		22.1	$C_{28}H_{26}ClN_3$	440/442 [M+H] ⁺	0.85 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0.1)
6.5 (B)		26.3	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 [M+H] ⁺	0.42 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.6 (B)		21.9	$C_{29}H_{28}ClN_3O$	470/472 [M+H] ⁺	0.21 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.7 (B)		27.0	$C_{29}H_{28}ClN_3O$	470/472 [M+H] ⁺	0.07 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.8 (B)		21.1	$C_{28}H_{26}ClN_3O$	456/458 [M+H] ⁺	0.28 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.9 (B)		17.2	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 [M+H] ⁺	0.33 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.10 (C)		55.7	$C_{29}H_{28}ClN_3$	454/456 [M+H] ⁺	0.16 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)
6.11 (D)		11.6	$C_{30}H_{30}ClN_3$	468/470 [M+H] ⁺	0.18 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0.1)

Beispiel 6.12

(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin

- 250 -



Zu einer Lösung von 100 mg (0.22 mmol) Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl-ester in 2 mL DMF werden 63 μ L (0.44 mmol)

- 5 Cyclopropylmethyl-propyl-amin gegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in DCM auf, wäscht die organische Phase mit Wasser und verdünnter K_2CO_3 -Lösung und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zweimal chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 8:2 und Cyc/DCM 1:1) gereinigt.

- 10 Ausbeute: 21 mg (20.2 % d. Theorie)

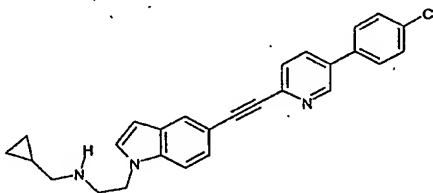
$C_{30}H_{30}ClN_3$ (M= 468,047)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470

R_F-Wert: 0.37 (Alox, Cyc/EtOAc 8:2)

15 Beispiel 6.13

(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin



Zu einer Lösung von 2.03 g (4.5 mmol) Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl-ester in 20 mL DMF werden 0.46 mL (5.4 mmol) C-

- 20 Cyclopropyl-methylamin gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein, verrührt den Rückstand mit DCM, saugt den Niederschlag ab und trocknet diesen an der Luft. Das Produkt fällt als Methansulfonsäure-Salz an.

Ausbeute: 600 mg (25.5 % d. Theorie)

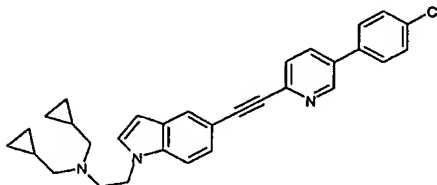
$C_{27}H_{24}ClN_3 \cdot CH_4O_3S$ (M= 522,07)

- 25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428

Retentionszeit HPLC: 5.23 min (Methode B)

Beispiel 6.14

(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-bis-cyclopropylmethyl-amin



5

Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) (2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin in 20 mL MeOH werden bei RT 36 μ L (0.47 mmol) Cyclopropancarbaldehyd gegeben und 15 min später 59 mg (0.94 mmol) NaBH₄ und ein Tropfen Eisessig. Man rührt 1 h bei RT, engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in verdünnter K₂CO₃-Lösung auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrieben, abgesaugt und getrocknet.

10

Ausbeute: 105 mg (93.1 % d. Theorie)

C₃₁H₃₀ClN₃ (M= 480,058)

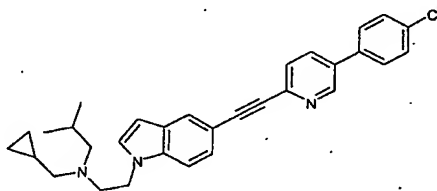
15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 480/482

Retentionszeit HPLC: 5.53 min (Methode B)

Beispiel 6.15

(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-isobutyl-amin

20



Hergestellt analog Beispiel 6.14, nach der beschriebenen Aufarbeitung wird das Rohprodukt chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 35 mg (41.5 % d. Theorie)

25 C₃₁H₃₂ClN₃ (M= 482,074)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 482/484 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 482/484

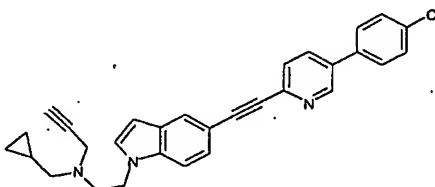
- 252 -

 R_f -Wert: 0.83 (Alox, Cyc/EtOAc 4:1)

Retentionszeit HPLC: 5.7 min (Methode B)

Beispiel 6.16

- 5 (2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-prop-2-
inyl-amin



Zu einer Lösung von 70 mg (0.16 mmol) (2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-
indol-1-yl}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin in 2 mL DMF werden bei RT 45 mg (0.33
10 mmol) K_2CO_3 und 13 μ L (0.18 mmol) 3-Brom-propin zugegeben und das
Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in
Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über
 Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand
chromatographisch (Alox, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

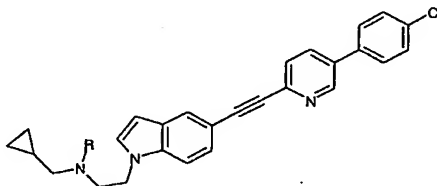
15 Ausbeute: 32 mg (42.1 % d. Theorie)

 $C_{30}H_{26}ClN_3$ (M= 464,015)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466 R_f -Wert: 0.35 (Alox, Cyc/EtOAc 4:1)

Retentionszeit HPLC: 5.86 min (Methode B)

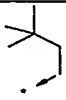




20

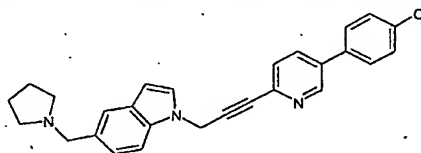
Mit den in Beispiel 6.14 und 6.16 beschriebenen Verfahren können folgende
Verbindungen hergestellt werden:



25

- 253 -

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
6.17					
6.18					
6.19		30.1	C ₃₀ H ₂₈ ClN ₃	466/468 [M+H] ⁺	5.5 (B)
6.20					
6.21					

Beispiel 71-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-ynyl}-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol

5

7a 1-Prop-2-ynyl-1*H*-indol-5-carbaldehyd

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.0 g (13.5 mmol) 1*H*-Indol-5-carbaldehyd in 80 mL THF werden 0.65 g (50% in Mineralöl, 13.5 mmol) NaH portionenweise zugegeben und nach Erwärmen auf RT 15 min nachgerührt. Anschliessend wird eine Lösung von 1.6 mL (80% in Toluol, 15 mmol) Propargylbromid in 20 mL THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT nachgerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert die wässrige Phase erschöpfend mit EtOAc und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: Cyc/EtOAc 4:1 nach 2:1) gereinigt.

15

Ausbeute: 0.65 g (26.4 % d. Theorie)

$C_{12}H_9NO$ (M= 183,212)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 184 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 184

R_F-Wert: 0.34 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

5

7b 1-Prop-2-ynyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol

Eine Lösung von 250 mg (1.37 mmol) 1-Prop-2-ynyl-1*H*-indol-5-carbaldehyd und 200 μ L (2.37 mmol) Pyrrolidin in 50 mL THF wird mit Eisessig auf pH 5 eingestellt, mit 550 mg (2.47 mmol) NaBH(OAc)₃ versetzt und 24 h bei RT gerührt. Man gibt 20 mL gesättigte K₂CO₃-Lösung zu, extrahiert mit 50 mL EtOAc und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) gereinigt.

10

Ausbeute: 325 mg (100 % d. Theorie)

$C_{16}H_{18}N_2$ (M= 238,335)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 239 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 239

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5)

7c 1-[3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 337 mg (1.41 mmol) 1-Prop-2-ynyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol und 345 mg (1.41 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin in 50 mL THF und 0.4 mL Diisopropylamin 5 mg (0.03 mmol) CuI und 18 mg (0.03 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ gegeben und das Reaktionsgemisch 17 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in 30 mL EtOAc auf, wäscht die organische Phase mit 30 mL Wasser und 30 mL gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) gereinigt.

20

25

Ausbeute: 145 mg (26.0 % d. Theorie)

$C_{21}H_{20}BrN_3$ (M= 394,318)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 394/396 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 394/396

30 R_F-Wert: 0.62 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

7d 1-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-ynyl}-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol

- 255 -

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 59 mg (0.15 mmol) 1-[3-(5-Brompyridin-2-yl)-prop-2-ynyl]-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1*H*-indol und 50 mg (0.32 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 5 mL 1,4-Dioxan 0.5 mL 2 M Na₂CO₃-Lösung und 10 mg (0.01 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h bei 110°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 3 mL Wasser, extrahiert mit 5 mL EtOAc, wäscht die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 21.8 mg (34.1 % d. Theorie)

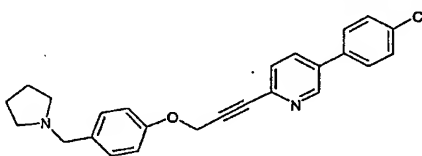
10 C₂₇H₂₄ClN₃ (M= 425,965)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428

Retentionszeit HPLC: 6.75 min (Methode A).

Beispiel 8

15 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-pyridin



8a 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-in-1-ol

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 500 mg (2.36 mmol) 3-(5-Brompyridin-2-yl)-prop-2-in-1-ol und 600 mg (3.72 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 10 mL DMF und 2.5 mL Wasser 1 mL (7.22 mmol) Triethylamin, 23 mg (0.1 mmol) Pd(OAc)₂ und 57.5 mg (0.19 mmol) Biphenyl-2-yl-di-*tert*-butyl-phosphan gegeben und das Reaktionsgemisch für 8 h bei 60°C gerührt. Dann werden 400 mg (2.48 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure zugegeben und weitere 19 h bei 60°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 10 mL Wasser und 10 mL EtOAc, sättigt die wässrige Phase mit NaCl, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc₃ 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 228 mg (39.6 % d. Theorie)

C₁₄H₁₀ClNO (M= 243,695)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 244/246 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 244/246

R_f-Wert: 0.23 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

8b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-pyridin

Zu einer Lösung von 100 mg (0.41 mmol) 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-in-1-ol und 88 mg (0.5 mmol) 4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenol in 4 mL THF werden 131 mg (0.5 mmol) Triphenylphosphan gegeben. Anschliessend wird 0.1 mL (0.5 mmol) Azodicarbonsäure-diisopropylester langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 3 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in 1 mL DMF auf und reinigt via HPLC. Das erhaltene Produkt, das noch Triphenylphosphanoxid enthält, wird erneut chromatographisch (Kieselgel, EtOAc nach EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 6.5 mg (3.9 % d. Theorie)

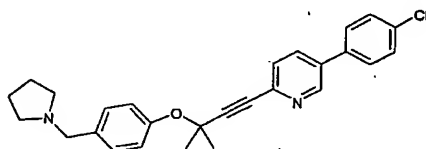
C₂₅H₂₃ClN₂O (M= 402,928)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

R_f-Wert: 0.72 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

Beispiel 9

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-but-1-ynyl]-pyridin



9a 4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-methyl-but-3-in-2-ol

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 0.99 mL (10.0 mmol) 2-Methyl-but-3-in-2-ol und 2.44 g (10.0 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin in 50 mL THF und 2.8 mL (20 mmol) Diisopropylamin 38 mg (0.2 mmol) CuI und 143 mg (0.2 mmol) Pd(PPh₃)₂Cl₂ gegeben und das Reaktionsgemisch 15 min bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.0 g (83.3 % d. Theorie)

C₁₀H₁₀BrNO (M= 240,101)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 240/242 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 240/242

R_f-Wert: 0.29 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

9b 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-but-3-in-2-ol

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 720 mg (3.0 mmol) 4-(5-Brom-pyridin-2-yl)-2-methyl-but-3-in-2-ol und 593 mg (3.6 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 60 mL 1,4-Dioxan 3 mL 2 M Na₂CO₃-Lösung und 173 mg (0.15 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 18 h bei 85°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die organische Phase mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 420 mg (51.5 % d. Theorie)

C₁₆H₁₄ClNO (M= 271,749)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 272/274

R_f-Wert: 0.42 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

9c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-but-1-ynyl]-pyridin

Zu einer Lösung von 136 mg (0.5 mmol) 4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-2-methyl-but-3-in-2-ol und 88 mg (0.5 mmol) 4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-phenol in 20 ml THF werden 131 mg (0.5 mmol) Triphenylphosphan gegeben. Anschliessend wird 0.1 mL (0.5 mmol) Azo-dicarbonsäure-diisopropylester langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 3 mg (1.4 % d. Theorie)

C₂₇H₂₇ClN₂O (M= 430,982)

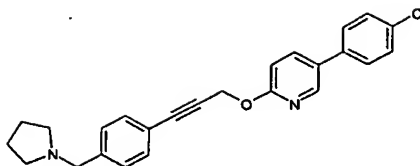
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

Retentionszeit HPLC: 7.78 min (Methode A)

Beispiel 10

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-pyridin

- 258 -



10a 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ol

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 8.0 g (21.7 mmol) 5-Iod-pyridin-2-ol und 3.81 g (23.9 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 120 mL 1,4-Dioxan und 30 mL trockenem MeOH 21.7 mL 2 M Na₂CO₃-Lösung und 250 mg (0.22 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 19 h bei 110°C gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, filtriert den Niederschlag ab, wäscht diesen mit Wasser nach und trocknet ihn bei 40°C im Umlufttrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz.

10 Ausbeute: 3.8 g (85.1 % d. Theorie)

C₁₁H₈ClNO (M= 205,646)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 206/208 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 206/208R_f-Wert: 0.56 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

15 10b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-prop-2-ynyloxy-pyridin

Zu einer Suspension von 3.8 g (18.5 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ol und 5.1 g (37 mmol) K₂CO₃ in 50 mL DMF werden 2 mL (80% in Toluol, 18.5 mmol) 3-Brom-propin gegeben und das Reaktionsgemisch 64 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 80 mL Wasser, extrahiert mit 150 mL EtOAc und trocknet die organische Phase über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 216 mg (4.8 % d. Theorie)

C₁₄H₁₀ClNO (M= 243,695)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 244/246 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 244/24625 R_f-Wert: 0.16 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

10c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-prop-2-ynyloxy]-pyridin

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 110 mg (0.45 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-prop-2-ynyloxy-pyridin und 129 mg (0.45 mmol) 1-(4-Iod-benzyl)-pyrrolidin in 9 mL THF 221 mg (0.68 mmol) Cs₂CO₃, 4 mg (0.02 mmol) CuI und 23 mg (0.02 mmol)

- Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 4.5 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 20 mL 3% NH₃-Lösung und 40 mL EtOAc, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst via HPLC und
- 5 dann chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 28 mg (15.5 % d. Theorie)

C₂₅H₂₃ClN₂O (M= 402,928)

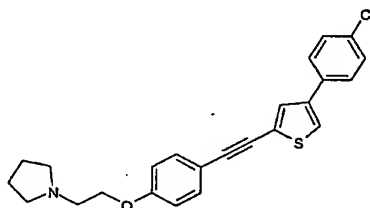
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

- 10 Retentionszeit HPLC: 6.43 min (Methode A)

Beispiel 11

1-(2-{4-[4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin



- 15 11a (4-Brom-thiophen-2-ylethynyl)-trimethyl-silan

- Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 10.0 g (38.85 mmol) 2,4-Dibromthiophen in 300 mL THF 0.37 g (1.94 mmol) CuI, 2.24 g (1.94 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 16.2 mL Triethylamin gegeben, das Reaktionsgemisch auf -78°C gekühlt und dann bei dieser Temperatur eine Lösung von
- 20 5.6 mL (38.85 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan in 250 mL THF langsam zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man langsam auf RT erwärmen und rührt über Nacht nach. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit PE verrieben, von unlöslichen
- 25 Bestandteilen filtriert und das Lösungsmittel eingeengt. Der Rückstand wird chromatographisch (Kieselgel, PE) gereinigt.

Ausbeute: 9.5 g (56.6 % d. Theorie)

C₉H₁₁BrSSi (M= 259,242)

R_f-Wert: 0.77 (Kieselgel, PE)

11b 4-Brom-2-ethinyl-thiophen

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 6.3 g (14.58 mmol) (4-Brom-thiophen-2-ylethynyl)-trimethyl-silan in 60 mL THF werden 4.6 g (14.58 mmol) TBAF gegeben. Man entfernt das Kältebad und rührt 30 min nach. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit EtOAc, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE) gereinigt.

Ausbeute: 1.9 g (69.7 % d. Theorie)

10 C₆H₃BrS (M= 187,059)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186/188 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186/188

11c 1-{2-[4-(4-Brom-thiophen-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidin

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 293 mg (1.56 mmol) 4-Brom-2-ethinyl-thiophen und 620 mg (1.56 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 10 mL THF 0.3 mL (3.13 mmol) Piperidin, 14.9 mg (0.08 mmol) CuI und 90.3 mg (0.08 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 150 mg (0.8 mmol) 4-Brom-2-ethinyl-thiophen zugegeben und weitere 24 h bei RT gerührt. Man engt i.vac. ein, verreibt den Rückstand mit EtOAc und filtriert die unlöslichen Bestandteile ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0.2) gereinigt.

Ausbeute: 300 mg (51.0 % d. Theorie)

C₁₈H₁₈BrNOS (M= 376,318)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378

R_f-Wert: 0.52 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

11d 1-(2-{4-[4-(4-Chlor-phenyl)-thiophen-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 310 mg (0.82 mmol) 1-{2-[4-(4-Brom-thiophen-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethyl}-pyrrolidin und 129 mg (0.82 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 10 mL 1,4-Dioxan 5 mL 2 M Na₂CO₃-Lösung und 47 mg (0.41 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die heiße Lösung wird über einen Glasfaserfilter filtriert,

das Filtrat mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 8:2:0.2) gereinigt.

Ausbeute: 23 mg (6.8 % d. Theorie)

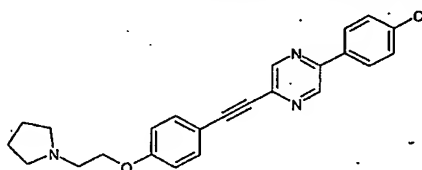
5 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNOS}$ ($M = 407,966$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 408/410 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 408/410

Retentionszeit HPLC: 5.35 min (Methode B)

Beispiel 12

10 2-(4-Chlor-phenyl)-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyrazin



12a 5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 8.7 g (50.0 mmol) 5-Brom-pyrazin-2-ylamin und 8.0 g (50.0 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 150 mL 1,4-Dioxan und 50 mL MeOH 50 mL 2 M Na_2CO_3 -Lösung und 1.2 g (1.0 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 2.5 h auf 110°C erhitzt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: DCM nach DCM/MeOH 20:1) gereinigt.

20 Ausbeute: 8.3 g (80.7 % d. Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3$ ($M = 205,648$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 206/208 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 206/208

Retentionszeit HPLC: 7.15 min (Methode A)

25

12b 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin

Unter Lichtausschluss werden zu einer Lösung von 4.8 g (23.3 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin in 100 mL CCl_4 und 50 mL DCM 4.9 mL (40.0 mmol) *tert*-Butylnitrit und 7.6 g (30 mmol) Iod gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt mit 100 mL Wasser und 50 mL 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung, trennt

30

die organische Phase ab, wäscht diese nochmals mit 50 mL 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und zweimal mit jeweils 50 mL Wasser und trocknet über MgSO_4 . Man filtriert über Aktivkohle, engt i.vac. ein und reinigt den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: PE nach PE/EtOAc 8:2).

- 5 Ausbeute: 3.4 g (46.0 % d. Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClIN}_2$ (M= 316,530)

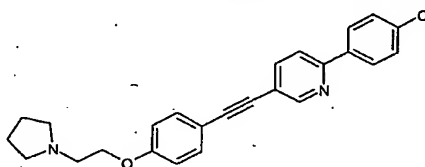
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319

R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

- 10 12c 2-(4-Chlor-phenyl)-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyrazin
Unter N_2 -Atmosphäre werden zu einer Lösung von 316 mg (1.0 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin und 215 mg (1.0 mmol) 1-[2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 50 mL THF und 0.4 mL (3 mmol) Triethylamin 19 mg (0.1 mmol) CuI , 82 mg (0.1 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid gegeben und das
15 Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 100 mg (0.32 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin zugegeben und erneut über Nacht gerührt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 10% Na_2CO_3 -Lösung, extrahiert erschöpfend mit DCM, wäscht die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser und trocknet über MgSO_4 . Man filtriert über Aktivkohle ab,
20 engt i.vac. ein und reinigt den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Gradient: EtOAc nach EtOAc/MeOH/ NH_3 9:9:1).
Ausbeute: 170 mg (42.1 % d. Theorie)
 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClIN}_3\text{O}$ (M= 403,915)
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406
25 R_f -Wert: 0.58 (Kieselgel, DCM/MeOH/ NH_3 9:1:0.1)

Beispiel 13

2-(4-Chlor-phenyl)-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



- 30 13a 5-Brom-2-(4-chlor-phenyl)-pyridin

- 263 -

Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 3.00 g (10.6 mmol) 5-Brom-2-iod-pyridin und 3.37 g (21.1 mmol) 4-Chlorphenyl-boronsäure in 60 mL 1,4-Dioxan und 15 mL MeOH 11 mL 2 M Na₂CO₃-Lösung und 240 mg (0.21 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf 110°C erhitzt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 50 mL Wasser, 10 mL 3% NH₃-Lösung und 150 mL EtOAc, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc) gereinigt.

Ausbeute: 1.52 g (53.6 % d. Theorie)

10 C₁₁H₇BrClN (M= 268,542)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 268/270/272 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 268/270/272

R_f-Wert: 0.1 (Kieselgel, Cyc)

13b 2-(4-Chlor-phenyl)-5-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

15 Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 403 mg (1.5 mmol) 5-Brom-2-(4-chlor-phenyl)-pyridin und 322 mg (1.5 mmol) 1-[2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 10 mL THF 773 mg (2.25 mmol) Cs₂CO₃, 14 mg (0.08 mmol) CuI und 87 mg (0.08 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Anschliessend wird 16 h auf 60°C erwärmt. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit 30 mL Wasser, 5 mL 3% NH₃-Lösung und 60 mL EtOAc, trennt die organische Phase ab und trocknet diese über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1) und dann via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 9 mg (2.2 % d. Theorie)

25 C₂₅H₂₃ClN₂O (M= 402,928)

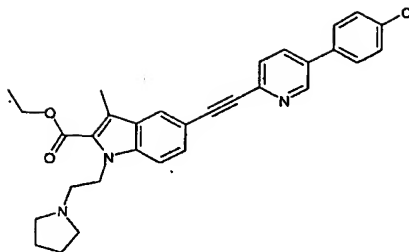
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405

Retentionszeit HPLC: 8.11 min (Methode A)

Beispiel 14

30 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-méthyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester

- 264 -



14a 3-Methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-5-trimethylsilanylethynyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester

- 5 Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 2.82 g (10 mmol) 5-Brom-3-methyl-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester und 1.52 mL (11 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan in 3 mL (30 mmol) Piperidin und 30 mL THF 577 mg (0.5 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 95 mg (0.5 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 14 h bei 60°C gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert
- 10 erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.3 g (43,4 % d. Theorie)

- 15 C₁₇H₂₁NO₂Si (M= 299,448)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 300 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 300

R_F-Wert: 0.61 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 7:3)

14b 5-Ethinyl-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester

- 20 Unter Argonatmosphäre werden zu einer Suspension von 900 mg (3.0 mmol) 3-Methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-5-trimethylsilanylethynyl-1*H*-indol-2-carbonsäure-ethylester und 457 mg (3.3 mmol) K₂CO₃ in 10 mL DMF 562 mg (3.3 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin (eingesetzt als Hydrochlorid) gegeben und das Reaktionsgemisch 42 h bei 60°C gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die
- 25 vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 250 mg (25.6 % d. Theorie)

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M= 324,426)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 325 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 325

Retentionszeit HPLC: 4.59 min (Methode B)

- 5 14c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 250 mg (0.77 mmol) 5-Ethynyl-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester und 243 mg (0.77 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin in 1.52 mL (15.4 mmol) Piperidin und 25 mL THF

- 10 11 mg (0.02 mmol) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ und 3 mg (0.02 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc
- 15 2:1) und dann via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7 mg (1.8 % d. Theorie)

$C_{31}H_{30}ClN_3O_2$ (M= 512,057)

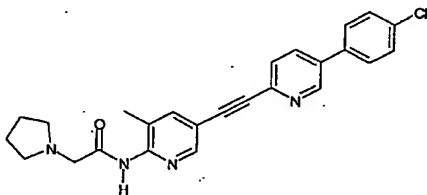
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 512/514 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 512/514

R_f -Wert: 0.67 (Alox, Cyc/EtOAc 2:1)

- 20 Retentionszeit HPLC: 5.96 min (Methode B)

Beispiel 15

N-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-pyridin-2-yl]-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid



25

- 15a *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-chlor-acetamid

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 3.74 g (20 mmol) 2-Amino-5-brom-3-methylpyridin in 50 mL DCM werden 1.75 mL (22 mmol) Chloracetylchlorid gegeben und dann langsam 6.1 mL (44 mmol) Triethylamin zugetropft. Nach beendeter Zugabe

30 wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 4 h bei RT gerührt. Man giesst auf

- 266 -

Wasser, extrahiert erschöpfend mit DCM, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) gereinigt.

5 Ausbeute: 2.7 g (51.2 % d. Theorie)

C₈H₈BrClN₂O (M= 263,523)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 263/265/267 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 263/265/267

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

10 15b *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Zu einer Suspension von 2.37 g (9.0 mmol) *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-chlor-acetamid und 2.49 g (18 mmol) K₂CO₃ in 22.5 mL DMF werden 0.81 mL (9.9 mmol) Pyrrolidin gegeben und das Reaktionsgemisch 20 h bei RT gerührt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Diisopropylether aufgenommen, auf 0°C gekühlt, die ausgefallenen Kristalle abgesaugt und an der Luft getrocknet.

15 Ausbeute: 1.4 g (52.2 % d. Theorie)

C₁₂H₁₆BrN₃O (M= 298,185)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

15c *N*-(3-Methyl-5-trimethylsilanylethynyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 447 mg (1.5 mmol) *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid und 0.23 mL (1.65 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan in 0.45 mL (4.5 mmol) Piperidin und 10 mL THF 35 mg (0.03 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 5.7 mg (0.03 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 14 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden erneut 35 mg Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h auf 50°C erwärmt. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert erschöpfend mit EtOAc, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Trocken- und

Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1) gereinigt.

Ausbeute: 210 mg (44.4 % d. Theorie)

C₁₇H₂₅N₃OSi (M= 315,494)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 316 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 316

R_f-Wert: 0.65 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

15d *N*-(5-Ethynyl-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Unter Argon-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 150 mg (0.48 mmol) *N*-(3-

10 Methyl-5-trimethylsilanylethynyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid in 10 mL THF

132 mg (0.48 mmol) TBAF gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT

gerührt. Man engt i.vac. ein, nimmt den Rückstand in EtOAc auf, wäscht die organische

Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄. Nach

Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels erhält man das gewünschte Produkt.

15 Ausbeute: 110 mg (95.2 % d. Theorie)

C₁₄H₁₇N₃O (M= 243,311)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 244 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 244

R_f-Wert: 0.48 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

20 15e *N*-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-pyridin-2-yl}-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid

Unter Argonatmosphäre werden zu einer Lösung von 73 mg (0.3 mmol) *N*-(5-Ethynyl-3-

methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid und 95 mg (0.3 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-

2-iod-pyridin in 59 µL (0.6 mmol) Piperidin und 10 mL THF 4 mg (0.01 mmol)

25 Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 1 mg (0.01 mmol) CuI gegeben und das Reaktionsgemisch 30 min

bei RT gerührt. Man engt i.vac.ein, nimmt den Rückstand in EtOAc auf, wäscht die

organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und trocknet über Na₂SO₄.

Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand zuerst

chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0.5) und dann via HPLC

30 gereinigt.

Ausbeute: 22 mg (17.0 % d. Theorie)

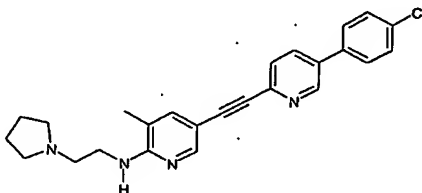
C₂₅H₂₃ClN₄O (M= 430,941)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

Beispiel 16

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin



16a (5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Unter Argonatmosphäre werden zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 800 mg (2.68 mmol) *N*-(5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-acetamid (Beispiel 15b) in 10 mL THF 2 mL einer 1 M Lösung von LiAlH₄ in THF langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Man tropft langsam 20% NaOH zu, gibt zur Suspension festes K₂CO₃ und rührt diese kräftig durch. Man filtriert den Niederschlag ab, engt das Filtrat ein und reinigt den Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2).

15 Ausbeute: 500 mg (65.6 % d. Theorie)

C₁₂H₁₈BrN₃ (M= 284,201)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 284/286

R_f-Wert: 0.25 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

20 16b (3-Methyl-5-trimethylsilanylethynyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt analog Beispiel 15c aus 500 mg (1.76 mmol) (5-Brom-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin und 0.29 mL (2.11 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan, wobei das Reaktionsgemisch 12 h auf 50°C erwärmt wird.

Ausbeute: 400 mg (75.4 % d. Theorie)

25 C₁₇H₂₇N₃Si (M= 301,511)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 302 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 302

R_f-Wert: 0.27 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

16c (5-Ethinyl-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt analog Beispiel 15d aus 400 mg (1.33 mmol) (3-Methyl-5-trimethylsilyl-ethynyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin.

Ausbeute: 250 mg (82.2 % d. Theorie)

$C_{14}H_{19}N_3$ (M= 229,328)

5 R_f -Wert: 0.51 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

16d {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

Hergestellt analog Beispiel 15e aus 69 mg (0.3 mmol) (5-Ethynyl-3-methyl-pyridin-2-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin und 95 mg (0.3 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin, wobei das Rohprodukt nach der Aufarbeitung chromatographisch an Alox (Cyc/EtOAc 6:4) gereinigt wird.

Ausbeute: 12 mg (9.6 % d. Theorie)

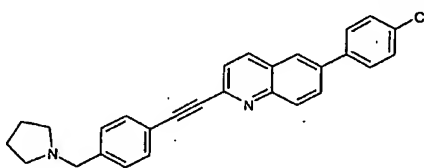
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M= 416,958)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419

R_f -Wert: 0.42 (Alox, Cyc/EtOAc 1:1)

Beispiel 17:

6-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylethynyl)-chinolin



20

17a (E)-3-Ethoxy-acrylsäurechlorid

Zu einer Lösung von 14.99 mL (0.206 mol) Thionylchlorid in 300 ml Toluol werden bei RT 20 g (0.172 mol) (E)-3-Ethoxy-acrylsäure portionenweise gegeben und 2 h auf 90°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird bis zur Trockene eingeengt und das verbleibende gelbe Öl ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

25

17b (E)-N-(4-Brom-phenyl)-3-ethoxy-acrylamid

26.63 g (0.155 mol) 4-Bromanilin werden in 120 ml Pyridin gelöst und tropfenweise bei einer Temperatur zwischen 0°C und 5°C mit 23.14 g (0.172 mol) (E)-3-Ethoxy-acrylsäurechlorid versetzt und eine Stunde bei 0°C gerührt. Im Anschluss lässt man auf

30

- 270 -

RT erwärmen und rührt die Reaktionsmischung 14 h. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wird bei 65°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 37.84 g (90.4 % d. Theorie)

5 $C_{11}H_{12}BrNO_2$ (M= 270,12)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 270/272

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

17c 6-Brom-1*H*-chinolin-2-on

10 37.8 g (0.14 mol) (*E*)-*N*-(4-Brom-phenyl)-3-ethoxy-acrylamid werden portionenweise in 200 mL konzentrierte Schwefelsäure eingetragen und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Der Feststoff wird bei 70°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 28.6 g (91.2 % d. Theorie)

15 C_9H_6BrNO (M= 224,05)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 224/226

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 224/226

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, EtOAc)

17d 6-(4-Chlor-phenyl)-1*H*-chinolin-2-on

20 Eine Lösung von 22.7 g (0.101 mol) 6-Brom-1*H*-chinolin-2-on in 380 mL 1,4-Dioxan und 380 mL MeOH wird mit 141.5 ml (0.283 ml) 2 M Na₂CO₃-Lösung versetzt und mit Argon gesättigt. Anschließend werden 3.735 g (3.23 mmol) Tetrakis-triphenyl-phosphan-palladium und 4-Chlorphenylboronsäure nacheinander zugefügt. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden auf 110°C erhitzt und anschließend auf ein
25 Volumen von 300 mL eingengt. Es werden 1.2 L Wasser zugesetzt und der Niederschlag abfiltriert. Der Feststoff wird bei 55°C im Trockenschrank getrocknet, mit Diisopropylether gewaschen und nochmals getrocknet.

Ausbeute: 25.4 (89.5 % d. Theorie)

$C_{15}H_{10}ClNO$ (M= 255,70)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, EtOAc/PE 3:1)

17e 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin

50 g (0.174 mol) Phosphoroxymid werden auf 65°C erhitzt, mit 10 g (0.039 mol) 6-(4-Chlor-phenyl)-1H-chinolin-2-on versetzt und 3 h auf 110°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend auf Eiswasser gegossen und mit Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert und bei 60°C im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 12.28 g (98.8 % d. Theorie)

$C_{15}H_9BrClN$ (M= 318,60)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 318/320/322

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 318/320/322

R_f-Wert: 0.8 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 3:1)

10 17f 4-[6-(4-Chlor-phenyl)-chinolin-2-ylethynyl]-benzaldehyd

Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 85 mg (0.66 mmol) 4-Ethynylbenzaldehyd und 2.6 mL (18.67 mmol) Triethylamin in 5 mL absolutem DMF und 10 mL Acetonitril nacheinander 0.6 mg CuI, 9.3 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ und 318 mg (1 mmol) 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin gegeben. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei RT gerührt und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:1).

Ausbeute: 290 mg (78.8 % d. Theorie)

$C_{24}H_{14}ClNO$ (M= 367,83)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 368/370

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 368/370

R_f-Wert: 0.84 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

17g 6-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenylethynyl)-chinolin

25 Zu einer Lösung von 290 mg (0.78 mmol) 4-[6-(4-Chlor-phenyl)-chinolin-2-ylethynyl]-benzaldehyd und 56 mg (0.78 mmol) Pyrrolidin in 10 mL THF werden bei RT 3 mg p-Toluolsulfonsäure und 100 µL Eisessig zugefügt und 30 Minuten gerührt. Anschließend werden portionenweise 334 mg (1.57 mmol) NaBH(OAc)₃ zugesetzt und die Reaktionsmischung 14 h gerührt. Es werden einige Tropfen Wasser in die Reaktionsmischung getropft und 15 Minuten gerührt. Nachfolgend wird die Reaktionsmischung mit K₂CO₃ versetzt und filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1).

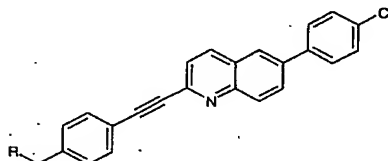
Ausbeute: 150 mg (45 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 170-193°C

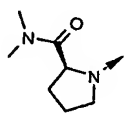
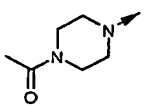
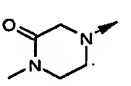
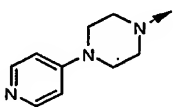
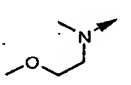
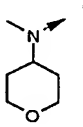
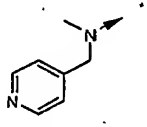
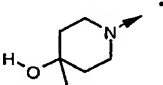
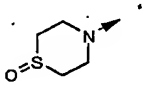
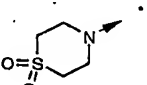
 $C_{28}H_{23}ClN_2$ (M= 422,96)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425gef.: Molpeak (M+H)⁺: 423/425R_F-Wert: 0.49 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

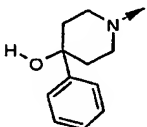
5

Analog Beispiel 17g werden mit 17f als Edukt folgende Verbindungen hergestellt:



Beispiel	R	Summenformel	Massen- spektrum	Fp [°C]	R _F -Wert
17.1		$C_{29}H_{26}ClN_3$	452/54 [M+H] ⁺	176- 182	0.33
17.2		$C_{28}H_{23}ClN_2O$	439/41 [M+H] ⁺	170- 174	0.45
17.3		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	159- 165	0.52
17.4		$C_{32}H_{30}ClN_3$	492/94 [M+H] ⁺	140- 148	0.21
17.5		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	139- 147	0.61
17.6		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	143- 173	0.61

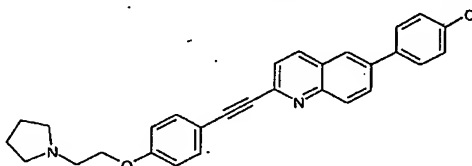
17.7		$C_{31}H_{28}ClN_3O$	494/96 [M+H] ⁺	142- 145	0.31
17.8		$C_{30}H_{26}ClN_3O$	480/82 [M+H] ⁺	165- 170	0.30
17.9		$C_{29}H_{24}ClN_3O$	466/68 [M+H] ⁺	152- 157	0.45
17.10		$C_{33}H_{27}ClN_4$	515/17 [M+H] ⁺	214- 219	0.47
17.11		$C_{28}H_{25}ClN_2O$	441/43 [M+H] ⁺	153	0.38
17.12		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	130- 136	0.32
17.13		$C_{31}H_{24}ClN_3$	474/476 [M+H] ⁺	140- 149	0.43
17.14		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 [M+H] ⁺	190- 192	0.30
17.15		$C_{28}H_{23}ClN_2OS$	471/73 [M+H] ⁺	170- 174	0.38
17.16		$C_{28}H_{23}ClN_2O_2S$	487/89 [M+H] ⁺	216- 220	0.61

17.17		$C_{35}H_{29}ClN_2O$	529/31 [M+H] ⁺	208- 219	0.34
-------	---	----------------------	------------------------------	-------------	------

Die angegebenen R_F-Werte werden auf Kieselgel mit DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1 als mobile Phase erhalten.

5 Beispiel 18:

6-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-chinolin



18a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Eine Reaktionsmischung aus 44 g (0.2 mol) 4-Iodphenol, 34 g (0.2 mol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid, 110.56 g (0.8 mol) K₂CO₃ und 800 mL DMF wird 48 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc/MeOH/NH₃ 85:15:1.5).

Ausbeute: 34.8 g (54.9 % d. Theorie)

C₁₂H₁₆INO (M= 317,17)

R_F-Wert: 0.49 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

20 18b 1-[2-(4-Trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Unter Stickstoffatmosphäre und Eiskühlung wird eine Reaktionsmischung aus 1.5 g (4.72 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 0.735 ml (5.2 mmol) Ethinyl-trimethyl-silan, 15 mL Piperidin, 115.5 mg (0.1 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium und 19 mg (0.1 mmol) CuI 1 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt, der Rückstand in 20 mL Wasser aufgenommen und mit EtOAc extrahiert. Die organische

- 275 -

Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 95:5:0.5).

Ausbeute: 1.244 g (91.5 % d. Theorie)

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NOSi}$ ($M = 287,48$)

- 5 ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 288 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 288
R_f-Wert: 0.45 (Kieselgel, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90:10:1)

18c 1-[2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

- 10 Eine Reaktionsmischung aus 1.22 g (4.24 mmol) 1-[2-(4-Trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin, 1.47 g (4.67 mmol) TBAF und 25 mL THF wird 3 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand mit 20 mL gesättigter NaCl -Lösung und 50 mL EtOAc versetzt. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90:10:1).

- 15 Ausbeute: 0.91 g (100 % d. Theorie)

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$ ($M = 215,29$)

ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 216

gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 216

R_f-Wert: 0.33 (Kieselgel, $\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90:10:1)

- 20 18d 6-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-chinolin
Zu einer Lösung von 142 mg (0.66 mmol) 1-[2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 2.6 mL (18.67 mmol) Triethylamin in 5 mL absolutem DMF und 10 mL Acetonitril werden in einer Stickstoffatmosphäre nacheinander 0.6 mg CuI , 9.3 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ und 318 mg (1 mmol) 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin gegeben. Die
25 Reaktionsmischung wird 14 h bei RT gerührt und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel ($\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 90:10:1).

Ausbeute: 148 mg (32.7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 176-185°C

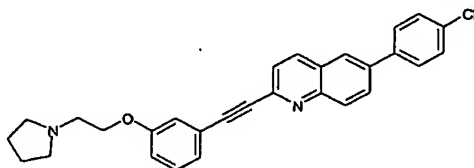
$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ ($M = 452,98$)

- 30 ber.: Molpeak ($M+H$)⁺: 453/455 gef.: Molpeak ($M+H$)⁺: 453/455
R_f-Wert: 0.71 (Kieselgel, $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 80:20:1)

- 276 -

Beispiel 19:

6-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-chinolin



19a 1-[2-(3-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

- 5 Hergestellt analog Beispiel 18a aus 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid und 3-Ethynyl-phenol.

Ausbeute: 1.44 g (79 % d. Theorie)

 $C_{14}H_{17}NO$ (M= 215,29)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 216gef.: Molpeak (M+H)⁺: 216

- 10 R_f-Wert: 0.37 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

19b 6-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-chinolin

Hergestellt analog Beispiel 18d aus 1-[2-(3-Ethynyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin.

- 15 Ausbeute: 135 mg (29.8 % d. Theorie)

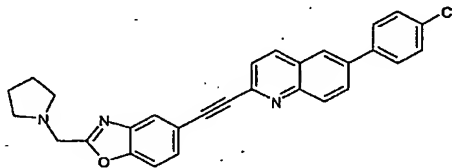
Schmelzpunkt: 114-117°C

 $C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M= 452,98)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455gef.: Molpeak (M+H)⁺: 453/455R_f-Wert: 0.61 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 80:20:1)

20

Beispiel 20:

6-(4-Chlor-phenyl)-2-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol-5-ylethynyl)-chinolin



- 25 20a 5-Brom-2-chlormethyl-benzoxazol

Zu einer Lösung von 2.5 g (13.29 mmol) 2-Amino-4-bromphenol in 20 mL Ethanol werden bei RT 1.79 mL (13.3 mmol) 2-Chlor-1,1,1-trimethoxy-ethan getropft und 48 h

gerührt. Im Anschluss werden 0.4 mL 2-Chlor-1,1,1-trimethoxy-ethan zugesetzt und 20 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/Ethanol 80:1).

Ausbeute: 2 g (60.9 % d. Theorie)

5 $C_8H_5BrClNO$ (M= 246,49)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 246/248/250

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 246/248/250

R_F-Wert: 0.95 (Kieselgel, DCM/Ethanol 20:1)

20b 5-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol

10 Eine Lösung von 2 g (8.11 mmol) 5-Brom-2-chlormethyl-benzoxazol in 30 mL DMF wird mit 2.24 g (16,22 mmol) K₂CO₃ und 0.9 mL (10.78 mmol) Pyrrolidin versetzt und 24 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Filtrat eingeeengt.

15 Ausbeute: 2.2 g (96.4 % d. Theorie)

$C_{12}H_{13}BrN_2O$ (M= 281,15)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 281/283

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 281/283

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, DCM/Ethanol 50:1)

20 20c 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol

71 mg (0.36 mmol) CuI, 1 g (3.55 mmol) 5-Brom-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol und 1.07 g (7.15 mmol) NaI werden in einer Argonatmosphäre nacheinander in einen Kolben gegeben. Im Anschluss werden 0.08 mL (0.73 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin und 3.5 mL 1,4-Dioxan zugesetzt und die Reaktionsmischung 14 h zum Rückfluss erhitzt. Nachfolgend wird die Reaktionsmischung bei RT mit 20 mL konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, mit 100 mL Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet.

Ausbeute: 1 g (72.8 % d. Theorie)

30 $C_{12}H_{13}IN_2O$ (M= 328,15)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 329

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 329

R_F-Wert: 0,35 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

- 278 -

20d 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trimethylsilanylethynyl-benzoxazol

Hergestellt analog Beispiel 18b aus 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol und Ethinyl-trimethyl-silan.

Ausbeute: 0.5 g (91.6 % d. Theorie)

5 $C_{17}H_{22}N_2OSi$ (M= 298,46)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 299

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 299

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

20e 5-Ethinyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol

10 Hergestellt analog Beispiel 18c aus 2-Pyrrolidin-1-ylmethyl-5-trimethylsilanylethynyl-benzoxazol.

Ausbeute: 0.265 g (69.9 % d. Theorie)

$C_{14}H_{14}N_2O$ (M= 226,28)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 227

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 227

15 R_f-Wert: 0.79 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 80:20:1)

20f 6-(4-Chlor-phenyl)-2-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol-5-ylethinyl)-chinolin

Hergestellt analog Beispiel 18d aus 5-Ethinyl-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol und 2-Brom-6-(4-chlor-phenyl)-chinolin.

20 Ausbeute: 90 mg (13.9 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 151-153°C

$C_{29}H_{22}ClN_3O$ (M= 463,97)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466

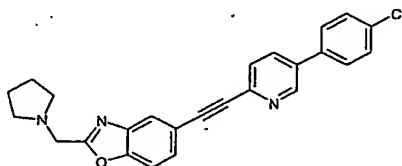
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 464/466

R_f-Wert: 0.53 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

25

Beispiel 21:

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol



30 Eine Reaktionsmischung aus 260 mg (0.792 mmol) 5-Iod-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-benzoxazol, 171 mg (0.8 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin, 23 mg (0.02 mmol)

- 279 -

Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium, 3.8 mg (0,02 mmol) CuI und 350 mg (1,075 mmol) Cs₂CO₃ in 10 mL THF wird 14 h in einer Argonatmosphäre bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 80:1) gereinigt.

5 Ausbeute: 140 mg (42.7 % d. Theorie)

Schmelzpunkt: 145°C

C₂₅H₂₀ClN₃O (M= 413,91)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 414/416

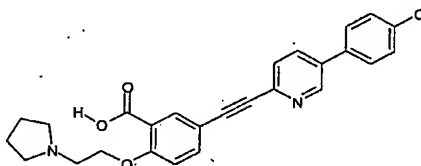
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 414/416

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel, DCM/MeOH 50:1)

10

Beispiel 22

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäure



15 Zu einer Lösung von 369 mg (0.8 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester (Beispiel 3.4) in 20 mL MeOH werden 1.6 mL wässrige 1 M NaOH gegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf 70°C erhitzt. Man versetzt mit 1.6 mL 1 M HCl, engt i.vac. ein und coevaporiert den Rückstand zweimal mit jeweils 20 mL MeOH. Der Rückstand wird in der Wärme mit EtOH

20 verrieben und abgesaugt.

Ausbeute: 340 mg (95.1 % d. Theorie)

C₂₆H₂₃ClN₂O₃ (M= 446,938)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449

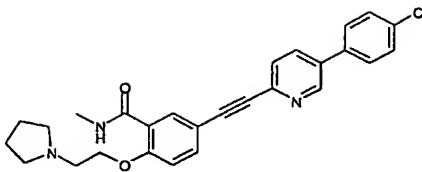
Retentionszeit HPLC: 7.0 min (Methode A)

25

Beispiel 22.1

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-N-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzamid

- 280 -



Zu einer Lösung von 112 mg (0.25 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäure (Beispiel 22) in 5 mL DMF werden 80 mg (0.25 mmol) TBTU und 69 μ L Triethylamin zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Anschliessend gibt man 31 mg (1.0 mmol) Methyamin zu und rührt weitere 2 h bei RT. Man engt i.vac. ein, versetzt den Rückstand mit verdünnter Na_2CO_3 -Lösung, extrahiert erschöpfend mit DCM und trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM nach DCM/MeOH/ NH_3 7:3:0.3) gereinigt.

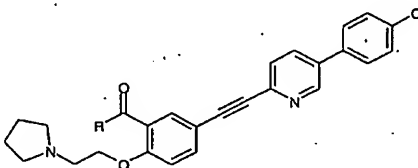
10 Ausbeute: 45 mg (39.1 % d. Theorie)

$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M= 459,980)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

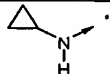
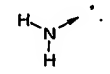
Retentionszeit HPLC: 6.8 min (Methode A)

15 Die folgenden Verbindungen werden wie in Beispiel 22.1 beschrieben hergestellt, wobei für Beispiel 22.5 Ammoniumcarbonat als Ammoniakquelle eingesetzt wird:



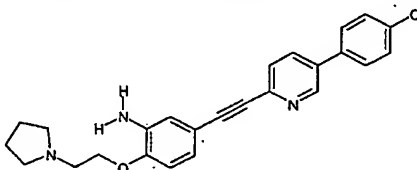
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
22.2		42.2	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_2$	474/476 [M+H] ⁺	6.95 (A)
22.3		9.3	$\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$	543/545 [M+H] ⁺	5.30 (A)

- 281 -

22.4		6.9	$C_{29}H_{28}ClN_3O_2$	486/488 [M+H] ⁺	7.07 (A)
22.5		4.0	$C_{26}H_{24}ClN_3O_2$	446/448 [M+H] ⁺	6.10 (A)

Beispiel 23

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin



5

Zu einer Lösung von 100 mg (0.22 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-nitro-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin (Beispiel 3.13) in 10 mL EtOAc werden 200 mg (2.5 mmol) $NaHCO_3$ und 300 mg (1.1 mmol) Zinn-(II)-chlorid Dihydrat gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Vervollständigung der Reaktion gibt man erneut 200 mg (2.5 mmol) $NaHCO_3$, 300 mg (1.1 mmol) Zinn-(II)-chlorid Dihydrat und 1 mL MeOH zu und erhitzt weitere 2 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen wird mit 4 g Kieselgel versetzt, die Lösemittel i.vac. entfernt und der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/ NH_3 8:2:0.2) gereinigt.

10

Ausbeute: 85 mg (39.1 % d. Theorie)

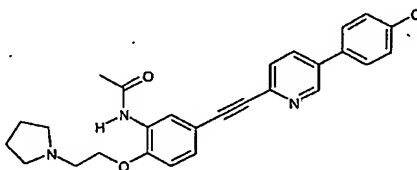
15

 $C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M= 417,943)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 418/420 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 418/420

Retentionszeit HPLC: 7.1 min (Methode A)

Beispiel 23.1

20 N-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-acetamid



- 282 -

- Zu einer Lösung von 35 mg (84 μ mol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin in 2 mL DCM werden 16 μ L (170 μ mol) Acetanhydrid zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt und anschliessend ohne weitere Aufarbeitung chromatographisch an Kieselgel (Gradient: EtOAc nach
- 5 EtOAc/MeOH/NH₃ 7:3:0.3) gereinigt.

Ausbeute: 10 mg (26.0 % d. Theorie)

C₂₇H₂₆ClN₃O₂ (M= 459,980)

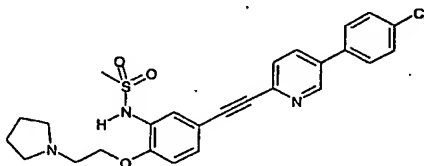
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

10

Beispiel 23.2

N-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methansulfonamid



- 15 Unter N₂-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin und 161 μ L (2 mmol) Pyridin in 10 mL DCM 39 μ L (0.5 mmol) Methansulfonsäurechlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei RT gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion werden
- erneut 160 μ L Pyridin und 39 μ L Methansulfonsäurechlorid zugegeben und über Nacht
- 20 gerührt. Man versetzt mit 10% Na₂CO₃-Lösung, trennt die organische Phase ab und entfernt das Lösungsmittel i.vac.. Der Rückstand wird via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 15 mg (13.0 % d. Theorie)

C₂₆H₂₆ClN₃O₃S (M= 496,032)

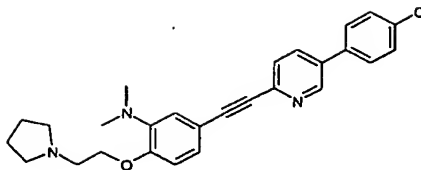
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 496/498 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 496/498

- 25 Retentionszeit HPLC: 6.8 min (Methode A)

Beispiel 23.3

[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-dimethylamin

- 283 -



Zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin in 5 mL Acetonitril werden 180 μ L (2.4 mmol) Formalinlösung (37% in Wasser), 63 mg (1.0 mmol) NaBH_3CN und 57 μ L (1.0 mmol)

- 5 Essigsäure gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Man säuert mit 12% HCl an, rührt eine Stunde kräftig durch, versetzt mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung bis zur alkalischen Reaktion und extrahiert erschöpfend mit DCM. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 9 mg (8.4 % d. Theorie)

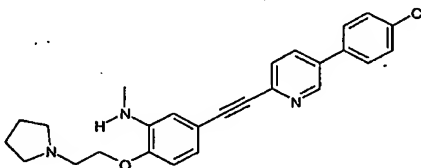
- 10 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}$ (M= 445,997)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448

Retentionszeit HPLC: 6.7 min (Methode A)

Beispiel 23.4

- 15 [5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methylamin



Unter Stickstoffatmosphäre werden zu einer Lösung von 100 mg (0.24 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin in 2 mL DMF

- 20 178 μ L (1.35 mmol) N,N-Dimethylformamid dimethylacetal gegeben, das Reaktionsgemisch 5 h bei 60°C gerührt und über Nacht auf RT abgekühlt. Dann erfolgt die Zugabe von 32 mg (0.85 mmol) NaBH_4 und erneutes Erhitzen auf 60°C für 1 h. Zur Vervollständigung der Reaktion werden nochmals 32 mg NaBH_4 zugegeben und weitere 4 h auf 60°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung
- 25 versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand via HPLC gereinigt.

Ausbeute: 0.5 mg (0.5 % d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3O$ (M= 431,970)

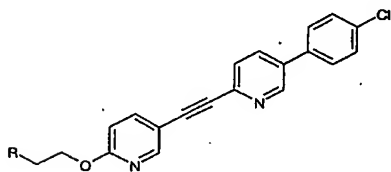
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 432/434

Retentionszeit HPLC: 7.5 min (Methode A)

5

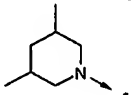
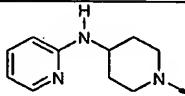
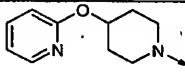
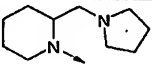
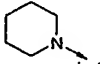
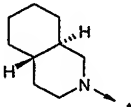
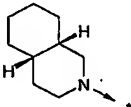
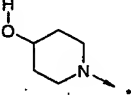
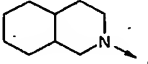
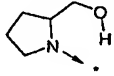
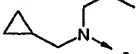
Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

10

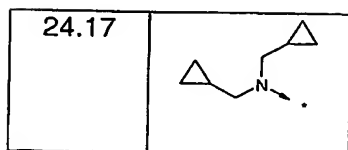


Beispiel	R
24.1	
24.2	
24.3	
24.4	
24.5	

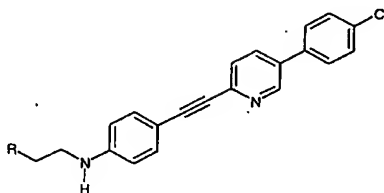
- 285 -

24.6	 <chem>CC1CCN(C)CC1</chem>
24.7	 <chem>C1CCN(C)CC1c2ccncc2</chem>
24.8	 <chem>C1CCN(C)CC1Oc2ccncc2</chem>
24.9	 <chem>C1CCN(C)CC1N2CCCC2</chem>
24.10	 <chem>C1CCN(C)CC1</chem>
24.11	 <chem>C1CCN(C)CC1[C@H]2CCCC[C@H]2</chem>
24.12	 <chem>C1CCN(C)CC1[C@H]2CCCC[C@H]2</chem>
24.13	 <chem>C1CCN(C)CC1CO</chem>
24.14	 <chem>C1CCN(C)CC1[C@H]2CCCC[C@H]2</chem>
24.15	 <chem>C1CCN(C)CC1CO</chem>
24.16	 <chem>C1CCN(C)CC1CC2CC2</chem>

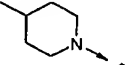
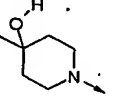
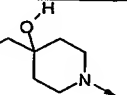
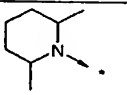
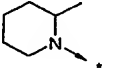
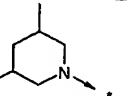
- 286 -

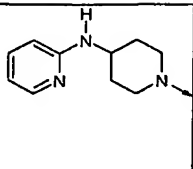
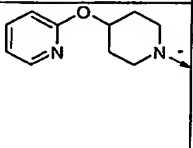
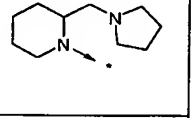
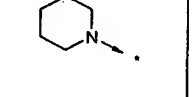
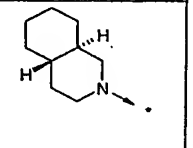
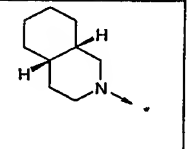
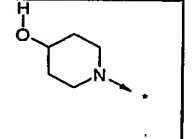
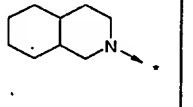
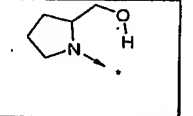
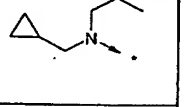
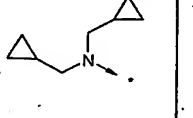


Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

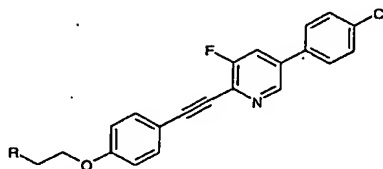


5

Beispiel	R
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	

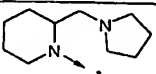
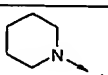
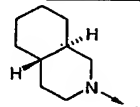
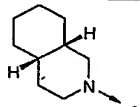
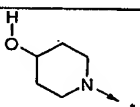
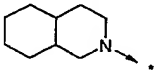
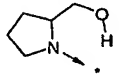
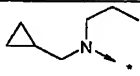
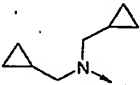
25.7	
25.8	
25.9	
25.10	
25.11	
25.12	
25.13	
25.14	
25.15	
25.16	
25.17	

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:



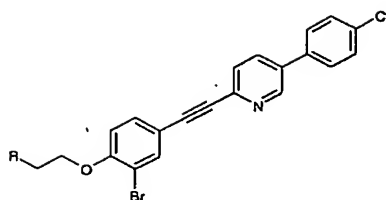
5

Beispiel	R
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	
26.7	
26.8	

26.9	
26.10	
26.11	
26.12	
26.13	
26.14	
26.15	
26.16	
26.17	

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

- 290 -

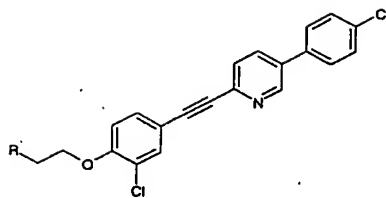


Beispiel	R
27.1	
27.2	
27.3	
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	

27.9	
27.10	
27.11	
27.12	
27.13	
27.14	
27.15	
27.16	
27.17	

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

- 292 -

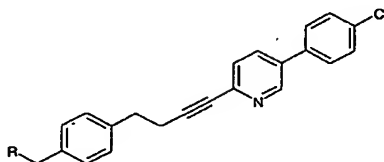


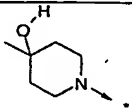
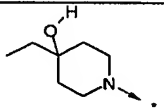
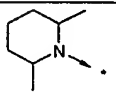
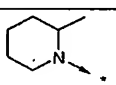
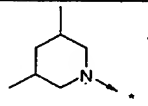
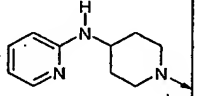
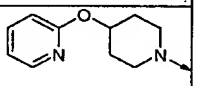
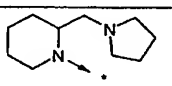
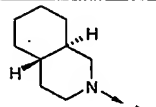
Beispiel	R
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	
28.5	
28.6	
28.7	
28.8	

- 293 -

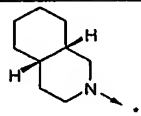
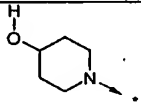
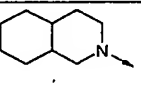
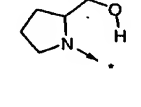
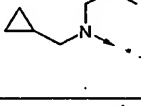
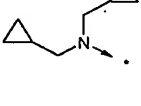
28.9	
28.10	
28.11	
28.12	
28.13	
28.14	
28.15	
28.16	
28.17	

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

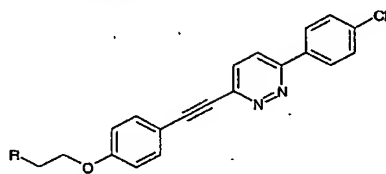


Beispiel	R
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	
29.7	
29.8	
29.9	

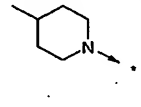
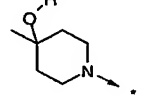
- 295 -

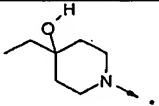
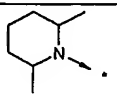
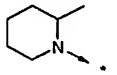
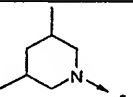
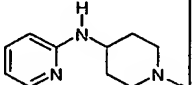
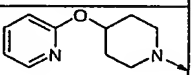
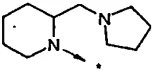
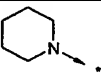
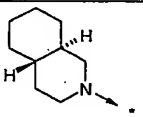
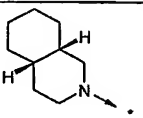
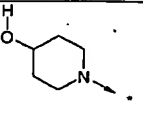
29.10	
29.11	
28.12	
29.13	
29.14	
29.15	

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

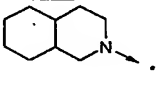
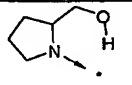
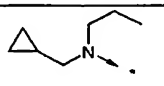
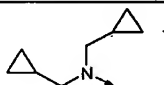


5

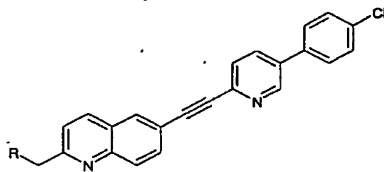
Beispiel	R
30.1	
30.2	

30.3	 <chem>CC1CCN(C)CC1</chem>
30.4	 <chem>CC1CCN(C)CC1</chem>
30.5	 <chem>CC1CCN(C)CC1</chem>
30.6	 <chem>CC1CCN(C)CC1</chem>
30.7	 <chem>c1ccncc1N2CCNCC2</chem>
30.8	 <chem>c1ccncc1O2CCNCC2</chem>
30.9	 <chem>C1CCN1C2CCNCC2</chem>
30.10	 <chem>C1CCNCC1</chem>
30.11	 <chem>C1CCC2C(C1)CCN2</chem>
30.12	 <chem>C1CCC2C(C1)CCN2</chem>
30.13	 <chem>CC1CCNCC1</chem>

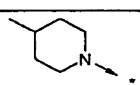
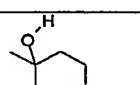
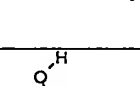
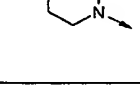
- 297 -

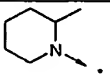
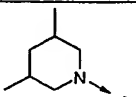
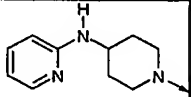
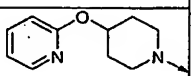
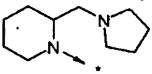
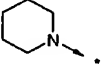
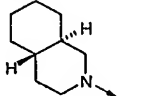
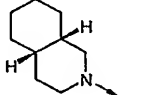
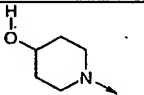
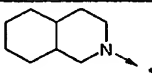
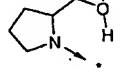
30.14	
30.15	
30.16	
30.17	

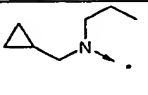
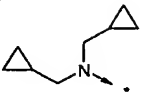
Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:



5

Beispiel	R
31.1	
31.2	
31.3	
31.4	

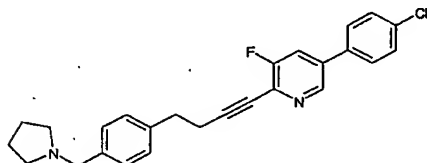
31.5	
31.6	
31.7	
31.8	
31.9	
31.10	
31.11	
31.12	
31.13	
31.14	
31.15	

31.16	
31.17	

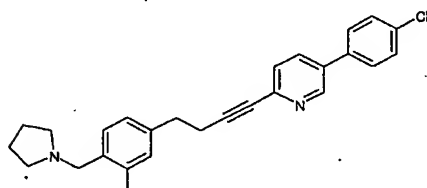
Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch die Verbindungen der Beispiele 32 bis 32.12 erhalten werden:

5

Beispiel 32

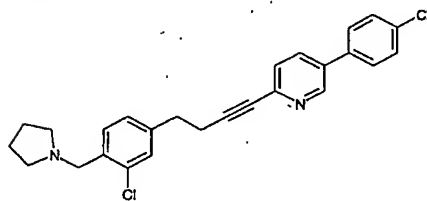


Beispiel 32.1

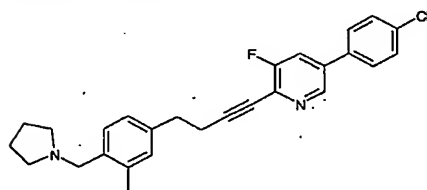


10

Beispiel 32.2

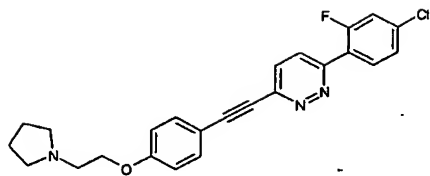


Beispiel 32.3

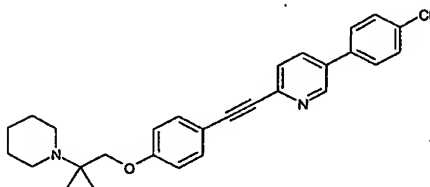


15

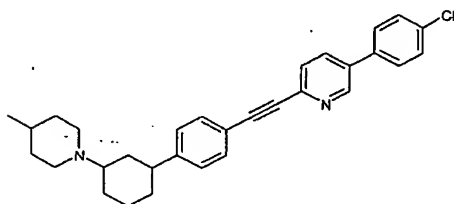
Beispiel 32.4



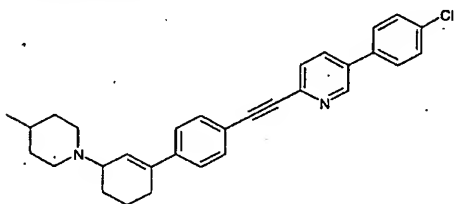
5 Beispiel 32.5



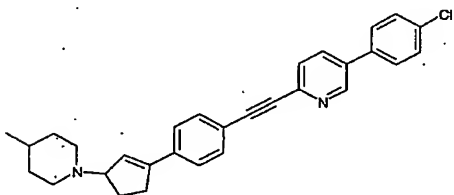
Beispiel 32.6



10 Beispiel 32.7

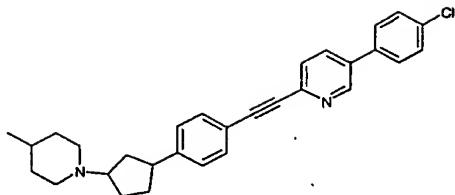


Beispiel 32.8

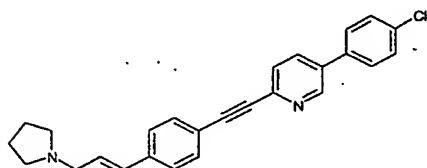


15

Beispiel 32.9

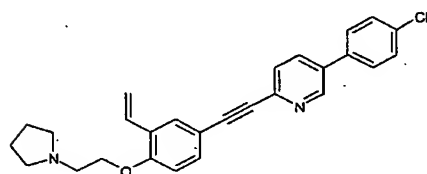


Beispiel 32.10

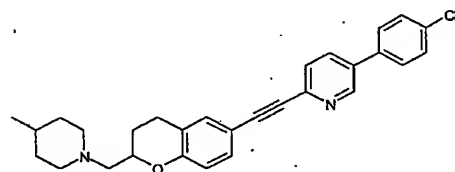


5

Beispiel 32.11



Beispiel 32.12

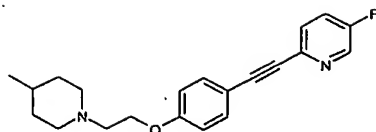


10

Mit den im vorangestellten experimentellen Teil beschriebenen Verfahren können auch folgende Verbindungen erhalten werden:

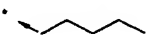


15

- 302 -



Beispiel	R
33.1	
33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	
33.11	

- 303 -

33.12	
33.13	
33.14	

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese Anmeldung aufgenommen wird.

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 % Bacitracin, 1 µg/ml Aprotinin, 1 µg/ml Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/ml verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiterfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem Messgerät bestimmt (TopCount von Packard).

Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

5 **Standard:**

Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ^{125}I -MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC₅₀ Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

10

MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca^{2+} Mobilisierungstest

Methode:	Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR ³⁸⁴)
15 Spezies:	Human
Testzellen:	Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen
Resultate:	1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10^{-6}M) 2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

20

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 ml 10% FCS, 1% PENStrep, 5 ml L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 ml Hygromycin B (50 mg/ml in PBS) und 1.25 ml Zeocin (100 µg/ml Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO₂ und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 und 4.6 mM Probenicid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenicid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionswellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

20

Datenanalyse:

1. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
2. Messung: Die zelluläre Ca²⁺-Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10⁻⁶M, Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC50-Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

30

- 307 -

Die Inhibition wird pKB-Wert ausgedrückt:

$$pKB = \log(EC_{50(\text{Testsubstanz} + \text{MCH})} / EC_{50(\text{MCH})} - 1) - \log c_{(\text{Testsubstanz})}$$

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-5} M, insbesondere von 10^{-9} bis 10^{-6} M, erhalten.
- 10 Folgende IC₅₀ Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:

Verbindung gemäß Beispiel-Nr.	Substanzname	IC ₅₀ -Wert
1.8	5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin	8 nM
1.3	(2-{4-[5-(3,4-Difluor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-diethyl-amin	74 nM

- 15 Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

Beispiel AKapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

5 Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Milchzucker	20.0 mg
Hartgelatinekapseln	<u>50.0 mg</u>
10	71.0 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

15

Beispiel BInhalationslösung für Respimat[®] mit 1 mg Wirkstoff

20 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
Dinatriumedetat	0.0075 mg
25 Wasser gereinigt ad	15.0 µl

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat[®]-

30 Kartuschen abgefüllt.

Beispiel CInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

5 1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

10

Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel D15 Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
20 Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen
25 suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel ENasalspray mit 1 mg Wirkstoff

30 Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg

- 310 -

Wasser gereinigt ad 0.1 ml

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes

5 Behältnis abgefüllt.

Beispiel FInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

10 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg

15 Wasser für Injektionszwecke ad 5 ml

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen

20 auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel GInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

25 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100 mg
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12 mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
Natriumchlorid	180 mg
30 Human-Serum-Albumin	50 mg
Polysorbat 80	20 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel HLyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

10

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10 mg
Mannit	300 mg
Human-Serum-Albumin	20 mg

15

Herstellung:

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

20

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

25

Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen abfüllen.

30

Beispiel ITabletten mit 20 mg WirksubstanzZusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
--------------	-------

Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

5

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

10

Beispiel JKapseln mit 20 mg Wirksubstanz15 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure. hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

20

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

25

Beispiel KZäpfchen mit 50 mg WirksubstanzZusammensetzung:

30	Wirksubstanz	50 mg
	Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad	1700 mg

Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

5 Beispiel L

Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	10 mg
10	Mannitol	50 mg
	Human-Serum-Albumin	10 mg
	Wasser für Injektionszwecke ad	1 ml

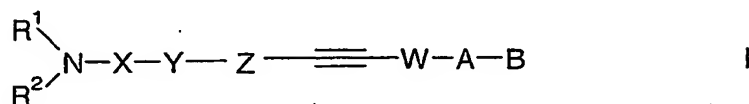
Herstellung:

- 15 Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

- 314 -

Patentansprüche

1. Alkin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



in der

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe, wobei eine $-CH_2$ -Gruppe in Position 3 oder 4 einer 5, 6 oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch $-O-$, $-S-$ oder $-NR^{13}$ ersetzt sein kann, oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenyl- oder Pyridinylrest, oder

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=N-$ oder $-CH=CH-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-(SO_2)-$, $-C=N-R^{18}$, $-C=N-O-R^{18}$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,

- 315 -

- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

X

eine Einfachbindung oder eine C₁₋₆-Alkylen-Brücke, in der

- eine -CH₂-Gruppe durch -CH=CH- oder -C≡C- ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- oder -NR⁴- derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R² unter Einschluss des mit R² und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

wobei ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-Alkiny-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

- W, Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C₁₋₄-Alkylen-Brücke,
- 5 wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der -C≡C-Gruppe benachbarte -CH₂-Gruppe durch -O- oder -NR⁵- ersetzt sein kann, und
- 10 wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C₁₋₄-Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und
- 15 wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke ein C-Atom mit R¹⁰ und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C₁₋₆-Alkyl-Resten substituiert sein können, wobei zwei Alkylreste unter Ausbildung eines carbocyclischen Rings miteinander verbunden sein können, und
- 20 Y eine der für Cy angegebenen Bedeutungen,
- 25 wobei R¹ mit Y unter Einschluss der Gruppe X und des mit R¹ und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer an Y kondensierten heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und/oder
- wobei X mit Y unter Ausbildung einer an Y kondensierten carbo- oder heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und
- 30 A eine der für Cy angegebenen Bedeutungen und
- B eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder
- C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkenyl, C₁₋₆-Alkynyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-

- 317 -

Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkenyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder einfach mit Hydroxy oder Cyano und/ oder cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R²⁰ substituiert sein können,

Cy eine carbo- oder heterocyclische Gruppe ausgewählt aus einer der folgenden Bedeutungen

- eine gesättigte 3- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine ungesättigte 4- bis 7-gliedrige carbocyclische Gruppe,
- eine Phenyl-Gruppe,
- eine gesättigte 4- bis 7-gliedrige oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit einem N-, O- oder S-Atom als Heteroatom,
- eine gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe mit zwei oder mehreren N-Atomen oder mit einem oder zwei N-Atomen und einem O- oder S-Atom als Heteroatome,
- eine aromatische heterocyclische 5- oder 6-gliedrige Gruppe mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen ausgewählt aus N, O und/oder S,

wobei die zuvor angeführten 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen über zwei gemeinsame, benachbarte C-Atome mit einem Phenyl- oder Pyridin-Ring kondensiert verbunden sein können, und

wobei in den zuvor genannten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Gruppen eine oder zwei nicht benachbarte -CH₂-Gruppen unabhängig voneinander durch eine -CO-, -C(=CH₂)-, -(SO)- oder -(SO₂)-Gruppe ersetzt sein können, und

wobei die zuvor angeführten gesättigten 6- oder 7-gliedrigen Gruppen auch als verbrückte Ringsysteme mit einer Imino-, (C₁₋₄-alkyl)-imino-, Methylen-, (C₁₋₄-Alkyl)-methylen- oder Di-(C₁₋₄-alkyl)-methylen-Brücke vorliegen können, und

- 318 -

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder ein oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können,

- 5 R^4, R^5 unabhängig voneinander eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,
- 10 R^{10} Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, Carboxy, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, Amino, C_{1-4} -Alkyl-amino, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Amino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl, Amino- C_{2-3} -alkoxy, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-3} -alkoxy, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkoxy, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-3} -alkoxy, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-carbonyl-,
- 15 R^{11} C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-O-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO- oder Cy-,
- 20 R^{12} eine der für R^{20} angegebenen Bedeutungen,
- R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen, ausgenommen Carboxy,
- 25 R^{14} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkynyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-, R^{15} -CO-O-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO-NH-, R^{15} -SO₂-NH-, R^{15} -O-CO-NH- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -SO₂-NH- C_{1-3} -alkyl-, R^{15} -CO- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -CO-O- C_{1-3} -alkyl, $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl, $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -alkyl oder Cy- C_{1-3} -alkyl,
- 30

- 319 -

- 5 R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl oder Pyridinyl- C_{1-3} -alkyl,
- R^{16} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl, Amino- C_{2-6} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl-,
- 10 R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, Pyridinyl, Dioxolan-2-yl, -CHO, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Carboxy, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonylamino- C_{2-3} -alkyl, N-(C_{1-4} -Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl oder N-(C_{1-4} -Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl
- 15 R^{18} , R^{19} unabhängig voneinander H oder C_{1-6} -Alkyl,
- 20 R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{2-6} -Alkenyl, C_{2-6} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,
- R^{21} C_{1-4} -Alkyl, ω -Hydroxy- C_{2-6} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkoxy- C_{2-6} -alkyl, ω - C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-6} -alkyl, ω -Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-6} -alkyl, ω -Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-6} -alkyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-carbonyl, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, Phenylcarbonyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl-carbonyl,
- 25 R^{22} Pyridinyl, Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, OHC-, HO-N=HC-, C_{1-4} -Alkoxy-N=HC-, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -alkyl-amino-carbonyl-, Cyclo- C_{3-6} -
- 30

- 320 -

alkylenimino-carbonyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl-aminocarbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C₁₋₄-alkylamino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₂₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl, (1-Piperidinyl)carbonyl, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei in den zuvor genannten Gruppen und Resten, insbesondere in A, B, W, X, Y, Z, R¹ bis R⁵ und R¹⁰ bis R²², jeweils ein oder mehrere C-Atome zusätzlich ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander zusätzlich einfach mit Cl oder Br und/oder jeweils ein oder mehrere Phenyl-Ringe unabhängig voneinander zusätzlich ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe F, Cl, Br, I, Cyano, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-, Difluormethyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, C₁₋₃-alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-alkylamino-C₁₋₃-alkyl- und Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl- aufweisen und/oder einfach mit Nitro substituiert sein können, und

das H-Atom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

- 321 -

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, eine gegebenenfalls mit dem Rest R^{11} substituierte C_{1-8} -Alkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl-Gruppe oder ein gegebenenfalls mit dem Rest R^{12} ein- oder mehrfach und/oder mit Nitro einfach substituierter Phenylrest, oder

5

R^1 und R^2 bilden eine C_{2-8} -Alkylen-Brücke, in der

10

- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-CH=N-$ oder $-CH=CH-$ ersetzt sein können und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ oder $-NR^{13}-$ derart ersetzt sein können, dass Heteroatome nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

wobei in der zuvor definierten Alkylen-Brücke ein oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und

15

wobei die zuvor definierte Alkylen-Brücke mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy derart substituiert sein kann, dass die Bindung zwischen der Alkylenbrücke und der Gruppe Cy

20

- über eine Einfach- oder Doppelbindung,
- über ein gemeinsames C-Atom unter Ausbildung eines spirocyclischen Ringsystems,
- über zwei gemeinsame, benachbarte C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines kondensierten bicyclischen Ringsystems oder
- über drei oder mehrere C- und/oder N-Atome unter Ausbildung eines verbrückten Ringsystems erfolgt,

25

X eine Einfachbindung oder eine C_{1-6} -Alkylen-Brücke, in der

30

- eine $-CH_2$ -Gruppe durch $-CH=CH-$ oder $-C\equiv C-$ ersetzt sein kann und/oder
- ein oder zwei $-CH_2$ -Gruppen unabhängig voneinander durch $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ oder $-NR^4-$ derart ersetzt sein können, dass jeweils zwei O-, S- oder N-Atome oder ein O- mit einem S-Atom nicht unmittelbar miteinander verbunden sind,

- 322 -

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

5

wobei zwei C-Atome oder ein C- und ein N-Atom der Alkylenbrücke durch eine zusätzliche C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

10

wobei ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

W, Z

unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder eine C_{1-4} -Alkylen-Brücke,

15

wobei in der Gruppe W und/oder Z eine nicht mit der $-C\equiv C-$ Gruppe benachbarte $-CH_2-$ Gruppe durch $-O-$ oder $-NR^5-$ ersetzt sein kann, und

20

wobei zwei benachbarte C-Atome oder ein C-Atom und ein benachbartes N-Atom mit einer zusätzlichen C_{1-4} -Alkylen-Brücke miteinander verbunden sein können, und

25

wobei in der Alkylen-Brücke und/oder in der zusätzlichen Alkylen-Brücke ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-6} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

30

B

eine der für Cy angegebenen Bedeutungen oder

C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkynyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkynyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder

- 323 -

mehrfach mit Fluor und cyclische Gruppen ein- oder mehrfach mit R^{20} substituiert sein können,

- 5 R^{10} Hydroxy, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl-, Amino, C_{1-4} -Alkyl-amino, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino-, Amino- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{1-3} -alkyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl, Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{1-3} -alkyl, Amino- C_{2-3} -alkoxy, C_{1-4} -Alkyl-amino- C_{2-3} -alkoxy, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkoxy oder Cyclo- C_{3-6} -alkylenimino- C_{2-3} -alkoxy,
- 10 R^{13} eine der für R^{17} angegebenen Bedeutungen,
- 15 R^{14} Halogen, C_{1-6} -Alkyl, R^{15} -O-, R^{15} -O-CO-, R^{15} -CO-, R^{15} -CO-O-, $R^{16}R^{17}N$ -, $R^{18}R^{19}N$ -CO-, R^{15} -O- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -O-CO- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -CO- C_{1-3} -alkyl, R^{15} -CO-O- C_{1-3} -alkyl, $R^{16}R^{17}N$ - C_{1-3} -alkyl, $R^{18}R^{19}N$ -CO- C_{1-3} -alkyl oder Cy- C_{1-3} -alkyl,
- 20 R^{15} H, C_{1-4} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Phenyl oder Phenyl- C_{1-3} -alkyl,
- 25 R^{17} eine der für R^{16} angegebenen Bedeutungen oder Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl, N-(C_{1-4} -Alkylcarbonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl, C_{1-4} -Alkylsulfonyl, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl oder N-(C_{1-4} -Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-4} -Alkyl)-amino- C_{2-3} -alkyl
- 30 R^{20} Halogen, Hydroxy, Cyano, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl, R^{22} - C_{1-3} -alkyl oder eine der für R^{22} angegebenen Bedeutungen,
- R^{22} Phenyl, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy, C_{1-4} -Alkoxy, C_{1-4} -Alkylthio, Carboxy, C_{1-4} -Alkylcarbonyl, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl, Cyclo- C_{3-6} -

- 324 -

alkylenimino-carbonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfinyl, C₁₋₄-Alkyl-sulfonylamino, Amino, C₁₋₄-alkylamino, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino, Acetylamino-, Propionylamino, Phenylcarbonyl, Phenylcarbonylamino, Phenylcarbonylmethylamino, Hydroxy-C₂₋₃-alkylaminocarbonyl, (4-Morpholinyl)carbonyl, (1-Pyrrolidiny)carbonyl, (1-Piperidiny)carbonyl, (Hexahydro-1-azepiny)carbonyl, (4-Methyl-1-piperaziny)carbonyl, Methylendioxy, Aminocarbonylamino oder Alkylaminocarbonylamino bedeuten,

wobei R⁴, R¹¹, R¹², R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹ und Cy die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen.

3. Alkin-Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R¹, R² unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₄-alkyl, Carboxy-C₁₋₄-alkyl, Amino-C₂₋₄-alkyl, C₁₋₄-Alkyl-amino-C₂₋₄-alkyl, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₂₋₄-alkyl, Cyclo-C₃₋₆-alkylenimino-C₂₋₄-alkyl, Pyrrolidiny, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidiny, Pyrrolidiny-C₁₋₃-alkyl, N-(C₁₋₄-alkyl)-pyrrolidiny-C₁₋₃-alkyl, Piperidiny, N-(C₁₋₄-alkyl)-piperidiny, Piperidiny-C₁₋₃-alkyl, N-(C₁₋₄-alkyl)-piperidiny-C₁₋₃-alkyl, Phenyl, Phenyl-C₁₋₃-alkyl, Pyridyl oder Pyridyl-C₁₋₃-alkyl bedeuten,

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

wobei der Phenyl- oder Pyridylrest ein- oder mehrfach mit dem in Anspruch 1 definierten Rest R¹² und/oder einfach mit Nitro substituiert sein kann.

4. Alkin-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R² derart eine Alkylen-Brücke gemäß

- 325 -

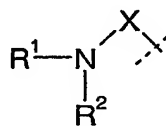
Anspruch 1 bilden, dass R^1R^2N - eine Gruppe ausgewählt aus Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Azepan, 2,5-Dihydro-1H-pyrrol, 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin, 2,3,4,7-Tetrahydro-1H-azepin, 2,3,6,7-Tetrahydro-1H-azepin, Piperazin, worin die freie Imin-Funktion mit R^{13} substituiert sein kann, Piperidin-4-on-oxim, Piperidin-4-on-O- C_{1-4} -alkyl-oxim, Morpholin und Thiomorpholin bildet,

wobei gemäß Anspruch 1 ein- oder mehrere H-Atome durch R^{14} ersetzt sein können, und/ oder wobei die Alkylen-Brücke in der in Anspruch 1 angegebenen Weise mit einer oder zwei gleichen oder verschiedenen carbo- oder heterocyclischen Gruppen Cy substituiert sein kann,

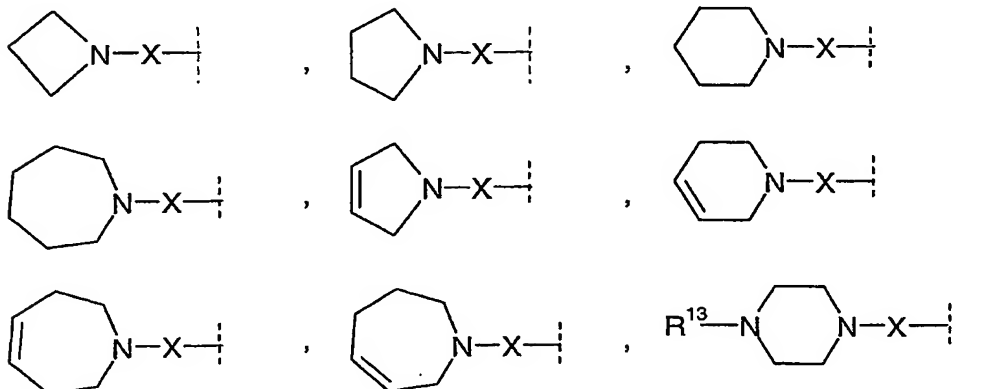
wobei R^{13} , R^{14} und Cy die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung besitzen.

5. Alkin-Verbindungen gemäß einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch

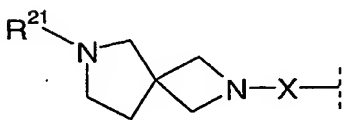
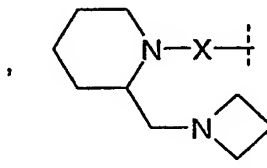
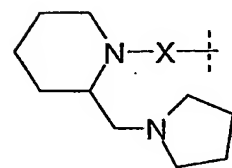
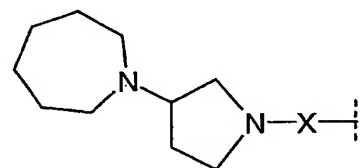
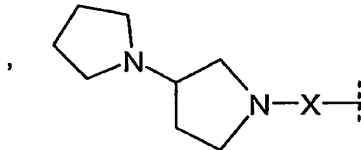
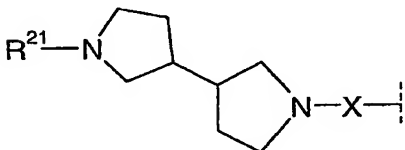
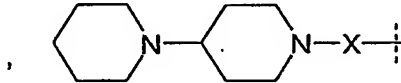
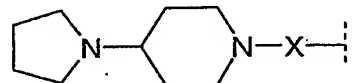
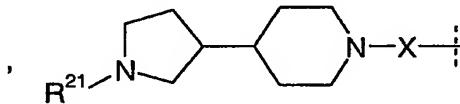
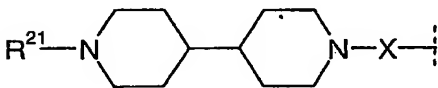
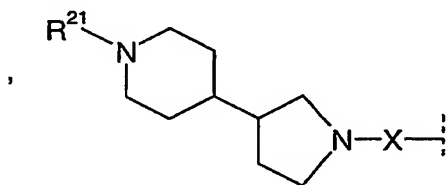
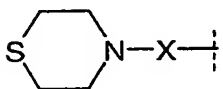
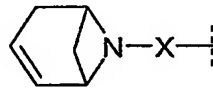
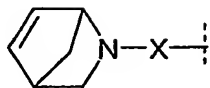
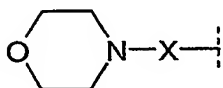
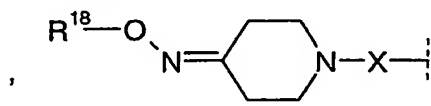
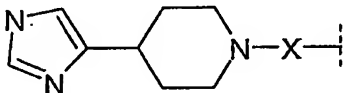
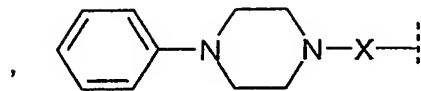
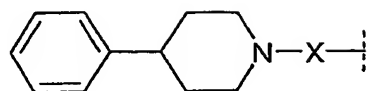
gekennzeichnet, dass die Gruppe



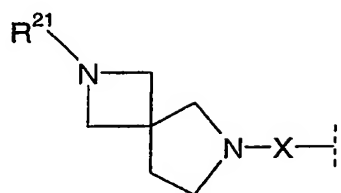
eine Bedeutung gemäß einer der folgenden Teilformeln besitzt



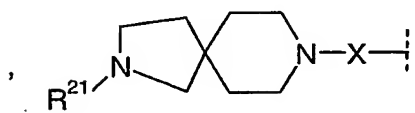
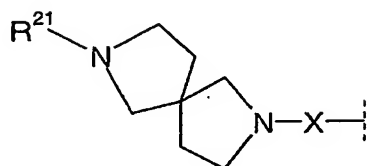
- 326 -



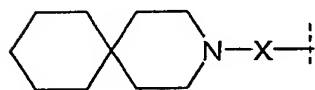
- 327 -



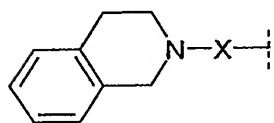
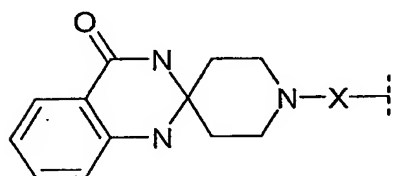
,,



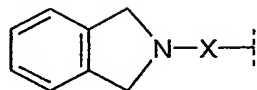
,



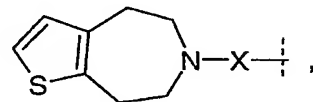
,



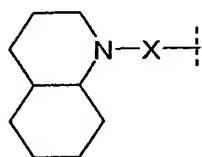
,



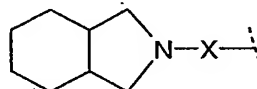
,



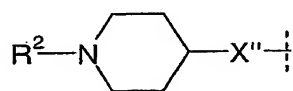
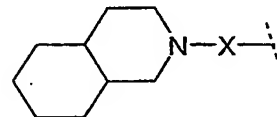
,



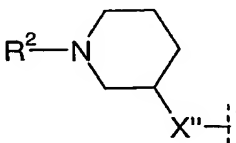
,



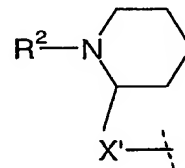
,



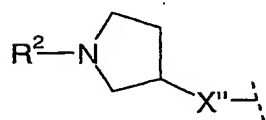
,



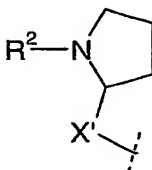
,



,

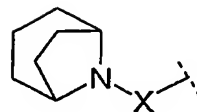
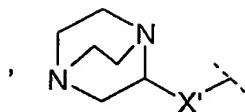
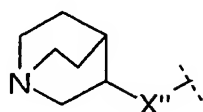


,



,

- 328 -



worin ein- oder mehrere H-Atome des durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus durch R^{14} ersetzt sein können und der mit dem durch die Gruppe R^1R^2N - gebildeten Heterocyclus verbundene Ring ein- oder mehrfach an einem oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein kann und

X' , X'' unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder C_{1-3} -Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X' bzw. X'' verbunden ist, auch $-C_{1-3}$ -Alkylen-O-, $-C_{1-3}$ -Alkylen-NH- oder $-C_{1-3}$ -Alkylen-N(C_{1-3} -alkyl)-, und

X'' zusätzlich auch $-O-C_{1-3}$ -Alkylen, $-NH-C_{1-3}$ -Alkylen oder $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- C_{1-3} -Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X'' verbunden ist, auch $-NH$ -, $-N(C_{1-3}$ -alkyl)- oder $-O$ - bedeutet,

wobei in den zuvor für X' , X'' genannten Bedeutungen jeweils ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-8} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in X' , X'' unabhängig voneinander jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-

- 329 -

Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^2 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{20} , R^{21} und X die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen besitzen.

6. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Einfachbindung oder C_{1-4} -Alkylen und

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbunden ist, auch $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-C\equiv C-$, C_{2-4} -Alkylenoxy, C_{2-4} -Alkylen- NR^4 -, C_{2-4} -Alkylen- NR^4 - C_{2-4} -Alkylen-O-, 1,2- oder 1,3-Pyrrolidinylen oder 1,2-, 1,3- oder 1,4-Piperidinylen bedeutet, wobei die Bindung der Pyrrolidinylen- und Piperidinylen-Gruppe an Y über die Imino-Gruppe erfolgt, und

wobei die Brücke X mit R^1 unter Einschluss des mit R^1 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R^2 unter Einschluss des mit R^2 und X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann, und

wobei in X ein C-Atom mit R^{10} und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl-, C_{2-6} -Alkenyl-, C_{2-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl, C_{4-7} -Cycloalkenyl und C_{4-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems miteinander verbunden sein können, und

wobei in den zuvor angegebenen Gruppen und Resten ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

worin R^1 , R^4 und R^{10} wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind.

7. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass X -CH₂-,
-CH₂-CH₂- oder -CH₂-CH₂-CH₂- und

5

für den Fall, dass die Gruppe Y über ein C-Atom mit X verbundenen ist, auch
-CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NR⁴- oder 1,3-Pyrrolidinylen bedeutet,
wobei die Pyrrolidinylen-Gruppe über die Imino-Gruppe mit Y verbunden ist,
und

10

wobei die Brücke X mit R¹ unter Einschluss des mit R¹ und X verbundenen N-
Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe verbunden sein kann,
und wobei die Brücke X zusätzlich auch mit R² unter Einschluss des mit R² und
X verbundenen N-Atoms unter Ausbildung einer heterocyclischen Gruppe
verbunden sein kann, und

15

wobei in X ein C-Atom mit R¹⁰, vorzugsweise einem Hydroxy-,
ω-Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, ω-(C₁₋₄-Alkoxy)-C₁₋₃-alkyl- und/oder C₁₋₄-Alkoxy-Rest,
und/oder ein oder zwei C-Atome jeweils mit einem oder zwei gleichen oder
verschiedenen Substituenten ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl-, C₂₋₆-Alkenyl-, C₂₋₆-
Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, C₄₋₇-Cycloalkenyl und C₄₋₇-
Cycloalkenyl-C₁₋₃-alkyl substituiert sein können, wobei zwei Alkyl- und/oder
Alkenyl-Substituenten unter Ausbildung eines carbocyclischen Ringsystems
miteinander verbunden sein können, und

20

25

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder
jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br
substituiert sein können und

30

worin R¹, R⁴ und R¹⁰ eine der in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen
besitzt.

- 331 -

8. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass W und/oder Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ oder Cyclopropylen und

5 W zusätzlich auch $-\text{CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$, $-\text{CH}_2\text{-NR}^4-$ oder $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NR}^4-$ sowie

Z zusätzlich auch $-\text{O-CH}_2-$, $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{NR}^4\text{-CH}_2-$ oder $-\text{NR}^4\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$ bedeuten können,

10

worin ein C-Atom mit R^{10} , vorzugsweise mit einem Hydroxy-, ω -Hydroxy- C_{1-3} -alkyl-, ω -(C_{1-4} -Alkoxy)- C_{1-3} -alkyl- und/oder C_{1-4} -Alkoxy-Rest, und/oder ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander jeweils mit einem oder zwei gleichen oder verschiedenen C_{1-4} -Alkyl-Resten substituiert sein können, und

15

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können und

20

worin R^4 und R^{10} eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

9. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass W und/oder Z unabhängig voneinander eine Einfachbindung oder ausgewählt sind aus der Gruppe der Brücken $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2-$, Cyclopropylen, $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{R}^{10})-$, $-\text{CH}(\text{R}^{10})\text{-CH}_2-$ und

25

30 W zusätzlich auch $-\text{CH}_2\text{-O-}$ oder $-\text{CH}_2\text{-NR}^4-$ sowie

Z zusätzlich auch $-\text{O-CH}_2-$ oder $-\text{NR}^4\text{-CH}_2-$ bedeuten können,

worin R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung, vorzugsweise -H, Methyl,

- 332 -

Ethyl oder Propyl, besitzt und

worin R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung, vorzugsweise -OH, N-Pyrrolidiny, Amino-ethoxy, C_{1-4} -Alkyl-amino-ethoxy, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-ethoxy, besitzt und

wobei jeweils ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit F und/oder jeweils ein oder zwei C-Atome unabhängig voneinander einfach mit Cl oder Br substituiert sein können.

- 10.
- Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Naphthyl, Thienyl, Benzothienyl, Tetrahydronaphthyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Dihydroindolyl, Dihydroindolon-yl, Chinoliny, Tetrahydrochinoliny, Isochinoliny, Tetrahydro-isochinoliny, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzfuranyl oder Benzoxazolyl,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder an ein oder mehreren N-Atomen mit R^{21} substituiert sein können,

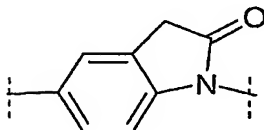
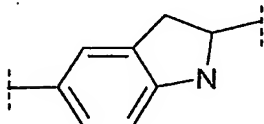
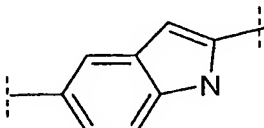
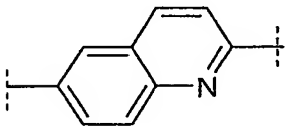
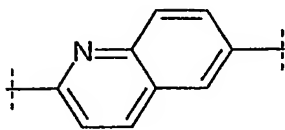
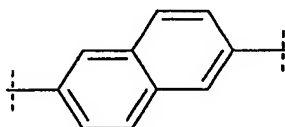
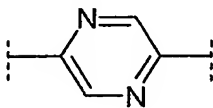
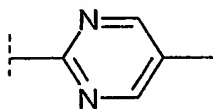
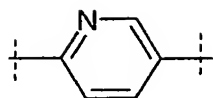
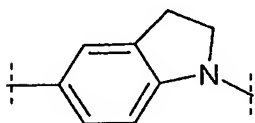
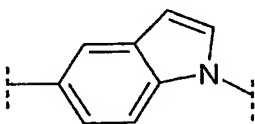
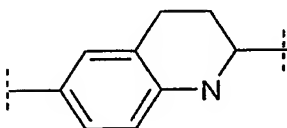
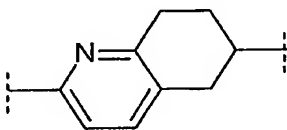
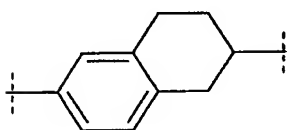
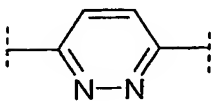
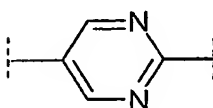
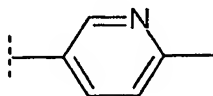
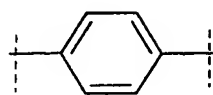
wobei R^1 mit Y und/oder X mit Y wie in Anspruch 1 angegeben verbunden sein können, und

X, R^1 , R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

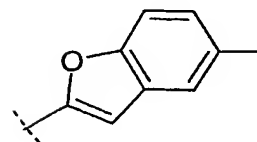
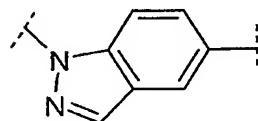
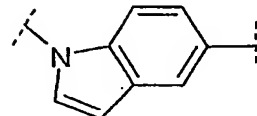
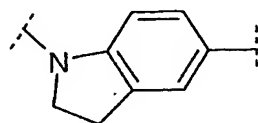
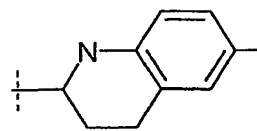
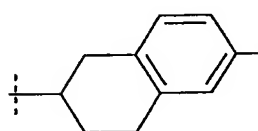
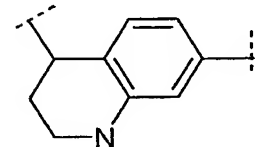
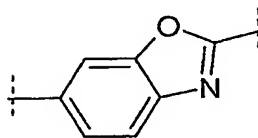
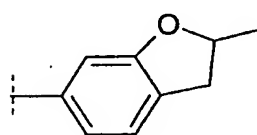
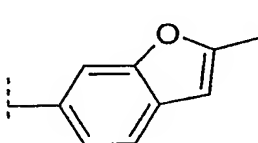
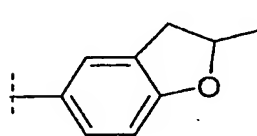
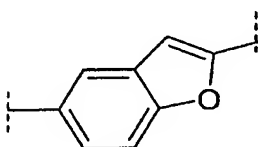
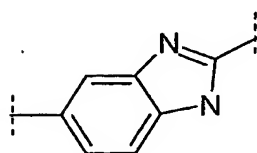
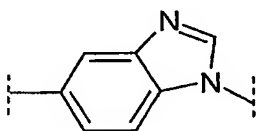
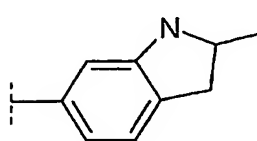
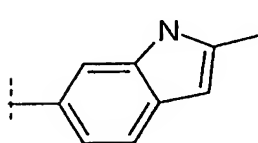
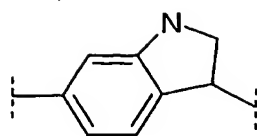
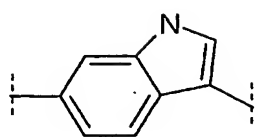
- 11.
- Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe Y ausgewählt ist aus der Gruppe der

- 333 -

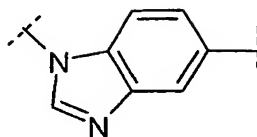
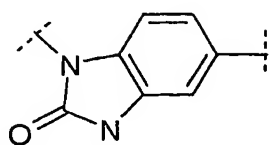
bivalenten cyclischen Gruppen



- 334 -



- 335 -



wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, worin R^{20} und R^{21} wie in Anspruch 1 oder 2 definiert sind.

12. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe A ausgewählt ist aus der Gruppe der bivalenten cyclischen Gruppen Phenyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl oder Pyridazinyl,

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenylrings auch zusätzlich einfach mit Nitro, und/oder eine oder mehrere NH-Gruppen mit R^{21} substituiert sein können, und

R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

13. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe B aus der ersten Gruppe Phenyl, Thienyl und Furanyl oder

aus der zweiten Gruppe C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkenyl, C_{1-6} -Alkinyl, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkenyl- C_{1-3} -alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkenyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkinyl-, worin ein oder mehrere C-Atome ein- oder mehrfach mit Fluor substituiert sein können, ausgewählt ist, und

wobei die zuvor genannten cyclischen Gruppen ein- oder mehrfach an ein oder

- 336 -

mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle einer Phenylgruppe auch zusätzlich einfach mit Nitro substituiert sein können, und

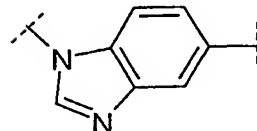
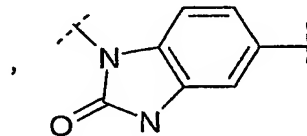
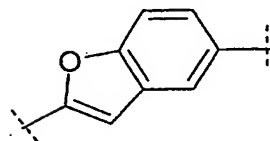
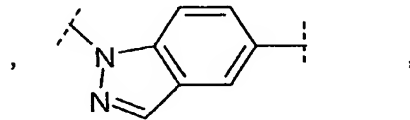
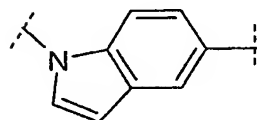
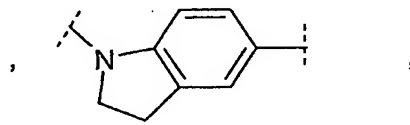
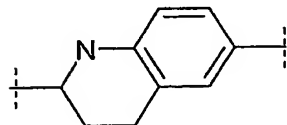
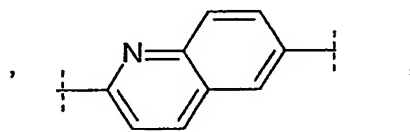
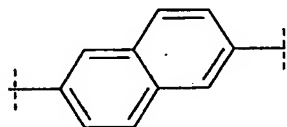
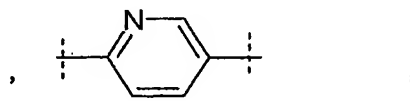
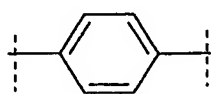
R^{20} die in Anspruch 1 oder 2 angegebenen Bedeutungen aufweist.

5

14. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

10

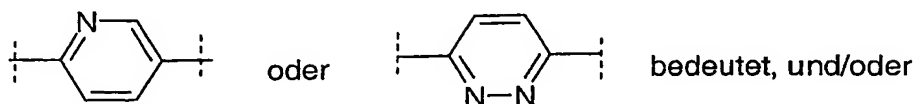
Y eine Bedeutung gemäß Anspruch 11 besitzt, vorzugsweise eine Gruppe ausgewählt aus



, bedeutet, und/oder

- 337 -

A eine Bedeutung gemäß Anspruch 12 besitzt, vorzugsweise



B eine Bedeutung gemäß Anspruch 13 besitzt, vorzugsweise Phenyl bedeutet,

5

wobei A, B und/oder Y ein- oder zweifach; B auch dreifach, an ein oder mehreren C-Atomen mit R^{20} , im Falle eines Phenyl-Rings auch zusätzlich einfach mit Nitro, substituiert sein können, und wobei eine -NH-Gruppe mit R^{21} substituiert sein kann, und worin R^{20} und R^{21} die in Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung aufweisen.

10

15. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

15

A, B und Y unabhängig voneinander eine Bedeutung gemäß Anspruch 14 aufweisen und

R^1 , R^2 und X wie in Anspruch 3, 4 und/oder 6, insbesondere wie in Anspruch 3, 5 und 7, definiert sind, und

20

W und Z unabhängig voneinander gemäß Anspruch 8, insbesondere Anspruch 9, definiert sind.

25

16. Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass

R^{20} F, Cl, Br, I, OH, Cyano, Methyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Methoxy, Difluormethoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propoxy oder iso-Propoxy bedeutet, wobei mehrfach

30

- 338 -

vorkommende Substituenten R²⁰ gleiche oder verschiedene Bedeutungen aufweisen können.

- 5 17. Alkin-Verbindungen nach Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe der Formeln
- (1) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[5-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-2-yl-ethinyl]-pyridin
 - (2) [(R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
 - (3) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzofuran-5-ylethinyl]-pyridin
 - (4) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on
 - (5) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol
 - (6) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-ol
 - (7) N-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethinyl]-phenyl}-2-pyrrolidin-1-yl-propionamid
 - (8) 1-{3-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-prop-2-ynyl}-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-indol
 - (9) 2-[4-(4-Azetidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin
 - (10) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-piperidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin
 - (11) 5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin
 - (12) 2-[(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-amino]-ethanol
 - (13) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-ynyl}-pyridin

- 339 -

- (14) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-propyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (15) 5'-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-pyrrolidin-1-yl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl
- (16) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-ynyl}-pyridin
- (17) 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridazin
- (18) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin
- (19) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin
- (20) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzoesäuremethylester
- (21) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (22) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (23) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-ynyl}-pyridin
- (24) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ol
- (25) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(2-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (26) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amin
- (27) 4-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-morpholin
- (28) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-piperidin-4-yl-amin
- (29) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenoxy)-prop-1-ynyl]-pyridin

- 340 -

- (30) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin
- (31) (1-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-3-yl)-dimethyl-amin
- (32) [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- (33) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylamin
- (34) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-propyl)-amin
- (35) 1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-pyrrolidin-3-ylamin
- (36) 2-[3-Brom-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin
- (37) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-azepan
- (38) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(6-pyrrolidin-1-ylmethyl-naphthalen-2-ylethynyl)-pyridin
- (39) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-N-methyl-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzamid
- (40) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin
- (41) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- (42) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (43) 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (44) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indol
- (45) {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin

- 341 -

- (46) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-essigsäuremethylester
- (47) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-methyl-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin
- (48) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbaminsäure-tert-butylester
- (49) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-methoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (50) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-piperidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (51) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-indazol
- (52) 2-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin
- (53) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd O-methyl-oxim
- (54) 1'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-[1,3']bipyrrolidinyl
- (55) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amin
- (56) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-chlor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (57) (S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol
- (58) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-pyridin-2-yl-amin
- (59) 5-(4-Brom-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (60) N-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-N-methyl-acetamid
- (61) 5-(2,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin
- (62) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-ethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

- 342 -

- (63) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol
- (64) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (65) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (66) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2-methyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (67) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-cyclopropylmethyl-amin
- (68) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-ynyl}-pyridin
- (69) 5-(4-Methoxy-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin
- (70) 5-(3,4-Difluor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin
- (71) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- (72) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[4-((R)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenyl]-but-1-ynyl}-pyridin
- (73) 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-pyrrolidin-1-ylmethyl-chinolin
- (74) 1-(4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-4-methyl-piperazin
- (75) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amin
- (76) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(3-methyl-4-{2-[4-(pyridin-2-yloxy)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-phenylethynyl)-pyridin
- (77) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin
- (78) (R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol

- 343 -

- (79) 1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-piperidin-4-ol
- (80) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ol
- (81) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-phenyl-piperidin-4-ol
- (82) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-[4,4']bipiperidinyI
- (83) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethynyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (84) 5-(3,4-Dichlor-phenyl)-2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-phenyl)-but-1-ynyl]-pyridin
- (85) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ylamin
- (86) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd-oxim
- (87) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (88) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-{2-[4-(1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-ethoxy}-3-methyl-phenylethynyl)-pyridin
- (89) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-2-yl]-methanol
- (90) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-methyl-pyridin-2-ylmethyl-amin
- (91) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-carbonsäureamid
- (92) 2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-methyl-amino]-ethanol
- (93) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (94) {2-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-diethyl-amin

- 344 -

- (95) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,4,6-trimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (96) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin
- (97) cis-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-decahydro-isochinolin
- (98) 6-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-2-methyl-2,6-diaza-spiro[3.4]octan
- (99) 1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- (100) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-3-yl]-dimethyl-amin
- (101) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-fluor-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- (102) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-cyclopentyl-methyl-amin
- (103) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-2,3-dihydro-1H-indol
- (104) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-pyrrolidin-1-yl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (105) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(2,5-dihydro-pyrrol-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- (106) [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-ylmethyl]-dimethyl-amin
- (107) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperazin
- (108) (4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-benzyl)-pyridin-2-ylmethyl-amin
- (109) 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-spiro[piperidin-4,2'(1H')-chinazolin]-4'(3'H)on
- (110) 4-[[2-(4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy)-ethyl]-methyl-amino]-methyl]-phenol

- 345 -

- (111) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-piperidin-1-yl-pyrrolidin-1-yl)-phenylethynyl]-pyridin
- (112) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-pyrid-5-yl-ethynyl]-pyridin
- (113) 3-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-9-methyl-3,9-diaza-spiro[5.5]undecan
- (114) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-diisopropyl-amin
- (115) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[4-(3-pyrrolidin-1-yl-propyl)-phenylethynyl]-pyridin
- (116) 2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin
- (117) 3-(4-Chlor-phenyl)-6-[4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridazin
- (118) (R)-1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indol-1-yl}-ethyl)-pyrrolidin-3-ol
- (119) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-3-methyl-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1,3-dihydro-benzimidazol-2-on
- (120) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-1H-benzimidazol
- (121) 2-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-methyl-5-pyrrolidin-1-ylmethyl-1H-benzimidazol
- (122) trans-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-decahydro-isochinolin

einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 5 18. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17.

- 10 19. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18

- 346 -

neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

- 5 20. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 18 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 10 21. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.
- 15 22. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.
- 20 23. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
- 25 24. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
- 30 Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

- 347 -

25. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Obesitas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.
26. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Obesitas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.
27. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.
28. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 18 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von

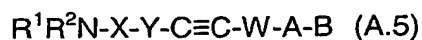
- 348 -

Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Hamblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

- 5 29. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 19 bis 28, dadurch
gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-
Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder ein
Salz gemäß Anspruch 18 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder
10 Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
30. Arzneimittel, enthaltend
- 15 einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 17 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 18
ausgewählt ist, sowie
- 20 einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus
Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung
diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas,
vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von
Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich
Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur
25 Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von
Depressionen,
- 30 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder
Verdünnungsmitteln.

- 349 -

31. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel A.5



5 wobei in den Formeln A.1, A.2, A.3, A.4 und A.5 R^1 , R^2 , X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen besitzen und Y Aryl- oder Heteroaryl gemäß Anspruch 1 oder 2 bedeutet,

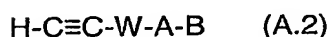
bei dem eine Halogenverbindung der Formel A.1

10



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

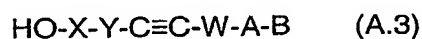
15



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

20

die erhaltene Verbindung der Formel A.3



25

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat A.4 umgesetzt wird,

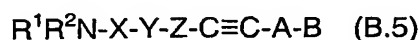


30

das mit einem Amin der Formel $H-NR^1R^2$ zu dem Endprodukt A.5 weiter umgesetzt wird.

- 350 -

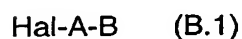
32. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel B.5



5 wobei in den Formeln B.1, B.2, B.3, B.4 und B.5 R^1 , R^2 , X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen besitzen und A Aryl- oder Heteroaryl gemäß Anspruch 1 oder 2 bedeutet,

bei dem eine Halogenverbindung der Formel B.1

10



worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel A.2

15



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, und

20

die erhaltene Verbindung der Formel B.3



25

mit Methansulfonsäurechlorid (MsCl) zum Methansulfonat-Derivat B.4 umgesetzt wird,

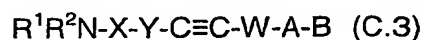


30

das mit einem Amin der Formel $H-NR^1R^2$ zu dem Endprodukt B.5 weiter umgesetzt wird.

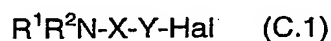
- 351 -

33. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel C.3

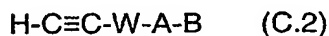


5 wobei in den Formeln C.1, C.2 und C.3 R^1 , R^2 , X, Y, W, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen besitzen und Y gegebenenfalls substituiertes Aryl- oder Heteroaryl gemäß Anspruch 1 oder 2 bedeutet,

10 bei dem eine Halogenverbindung der Formel C.1



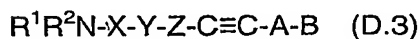
15 worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet, mit einer Alkinverbindung der Formel C.2



20 in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt C.3 weiter umgesetzt wird.

34. Verfahren zur Herstellung von Alkin-Verbindungen der Formel D.3

25



30 wobei in den Formeln D.1, D.2 und D.3 R^1 , R^2 , X, Y, Z, A und B eine der in den Ansprüchen 1 bis 17 angegebenen Bedeutungen besitzen und A gegebenenfalls substituiertes Aryl- oder Heteroaryl gemäß Anspruch 1 oder 2 bedeutet,

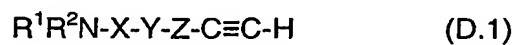
bei dem eine Halogenverbindung der Formel D.2

- 352 -

Hal-A-B (D.2)

worin Hal Chlor, Brom oder Iod, vorzugsweise Brom oder Iod, bedeutet,
mit einer Alkinverbindung der Formel D.1

5



in Gegenwart eines geeigneten Palladium-Katalysators, einer geeigneten Base
und Kupfer(I)iodid in einem geeigneten Lösungsmittel zu dem Endprodukt D.3
umgesetzt wird.

10

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/11887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/30 C07D401/12 C07D405/06 C07D401/06 C07D213/40
 C07D401/10 C07D213/38 C07D401/14 C07D213/55 C07D213/56
 C07D213/61 C07D213/53 A61K31/4375 A61P3/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 02497 A (NOVARTIS A.-G., SWITZ.;NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.) 21 January 1999 (1999-01-21) Beispiele Seiten 21 und 23-26 claims 1,9 ---	1
P,X	WO 03 018579 A (MERCK FROSST CANADA & CO., CAN.) 6 March 2003 (2003-03-06) claim 1; examples 24,26-28,30-32 ---	1
P,X	WO 03 014111 A (ASTRAZENECA AB, SWED.) 20 February 2003 (2003-02-20) Seite 22, Zeilen 24/25; Seite 23, Zeilen 13/14 --- -/--	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 February 2004

Date of mailing of the international search report

27/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorsttotVoorst,M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/11887

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 04433 A (BAKTHAVATCHALAM RAJAGOPAL ;NEUROGEN CORP (US); HUTCHISON ALAN (US)) 17 January 2002 (2002-01-17) claim 1 ----	1-33
Y	WO 01 21577 A (ISHIHARA YUJI ;KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASAOKI (JP); SHIMOMURA Y) 29 March 2001 (2001-03-29) cited in the application claims 1-9 ----	1-33
Y	WO 01 82925 A (ISHIHARA YUJI ;SUZUKI NOBUHIRO (JP); TAKEKAWA SHIRO (JP); TAKEDA C) 8 November 2001 (2001-11-08) cited in the application claims 1-4 -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/11887

Although claims 21 and 22 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11887

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902497	A	21-01-1999	AU 738973 B2	04-10-2001
			AU 8974398 A	08-02-1999
			BR 9811685 A	19-09-2000
			CN 1262676 T	09-08-2000
			WO 9902497 A2	21-01-1999
			EP 0998459 A2	10-05-2000
			HU 0004225 A2	28-05-2001
			ID 23889 A	25-05-2000
			JP 3481208 B2	22-12-2003
			JP 2001509504 T	24-07-2001
			NO 20000124 A	02-03-2000
			NZ 502210 A	26-07-2002
			PL 343865 A1	10-09-2001
			RU 2203889 C2	10-05-2003
			SK 232000 A3	12-06-2000
			TR 200000059 T2	21-06-2000
			TW 544448 B	01-08-2003
			ZA 9806137 A	22-01-1999
WO 03018579 9	A	15-11-2001	DE 10023051 A1	22-11-2001
			AU 7399901 A	20-11-2001
			CA 2407795 A1	29-10-2002
			WO 0185799 A1	15-11-2001
			EP 1290035 A1	12-03-2003
			JP 2003532759 T	05-11-2003
WO 03014111 1	A	07-06-2001	US 6366268 B1	02-04-2002
			AU 1939701 A	12-06-2001
			WO 0141111 A1	07-06-2001
WO 0204433	A	17-01-2002	AU 7929401 A	21-01-2002
			CA 2414198 A1	17-01-2002
			EP 1366030 A2	03-12-2003
			WO 0204433 A2	17-01-2002
			US 2003191136 A1	09-10-2003
			US 2002052383 A1	02-05-2002
WO 0121577	A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
			CA 2386474 A1	29-03-2001
			EP 1218336 A2	03-07-2002
			WO 0121577 A2	29-03-2001
			JP 2002003370 A	09-01-2002
WO 0182925	A	08-11-2001	AU 5259601 A	12-11-2001
			CA 2407149 A1	08-11-2001
			EP 1285651 A1	26-02-2003
			WO 0182925 A1	08-11-2001
			JP 2002241274 A	28-08-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11887

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
IPK 7	C07D213/30	C07D401/12	C07D405/06	C07D401/06	C07D213/40
	C07D401/10	C07D213/38	C07D401/14	C07D213/55	C07D213/56
	C07D213/61	C07D213/53	A61K31/4375	A61P3/04	
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK					
B. RECHERCHIERTE GEBIETE					
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)					
IPK 7 C07D A61K					
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen					
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)					
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data					
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN					
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile				Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 02497 A (NOVARTIS A.-G., SWITZ.; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Beispiele Seiten 21 und 23-26 Ansprüche 1,9				1
P,X	WO 03 018579 A (MERCK FROSST CANADA & CO., CAN.) 6. März 2003 (2003-03-06) Anspruch 1; Beispiele 24,26-28,30-32				1
P,X	WO 03 014111 A (ASTRAZENECA AB, SWED.) 20. Februar 2003 (2003-02-20) Seite 22, Zeilen 24/25; Seite 23, Zeilen 13/14				1

-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie					
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist					
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche			Absenddatum des internationalen Recherchenberichts		
19. Februar 2004			27/02/2004		
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016			Bevollmächtigter Bediensteter vanVoorst tot Voorst, M		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/11887

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 04433 A (BAKTHAVATCHALAM RAJAGOPAL ;NEUROGEN CORP (US); HUTCHISON ALAN (US)) 17. Januar 2002 (2002-01-17) Anspruch 1 ----	1-33
Y	WO 01 21577 A (ISHIHARA YUJI ;KATO KANEYOSHI (JP); MORI MASAACKI (JP); SHIMOMURA Y) 29. März 2001 (2001-03-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-9 ----	1-33
Y	WO 01 82925 A (ISHIHARA YUJI ;SUZUKI NOBUHIRO (JP); TAKEKAWA SHIRO (JP); TAKEDA C) 8. November 2001 (2001-11-08) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-4 -----	1-33

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 21, 22
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 21 und 22 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/11887

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9902497 A	21-01-1999	AU 738973 B2	04-10-2001
		AU 8974398 A	08-02-1999
		BR 9811685 A	19-09-2000
		CN 1262676 T	09-08-2000
		WO 9902497 A2	21-01-1999
		EP 0998459 A2	10-05-2000
		HU 0004225 A2	28-05-2001
		ID 23889 A	25-05-2000
		JP 3481208 B2	22-12-2003
		JP 2001509504 T	24-07-2001
		NO 20000124 A	02-03-2000
		NZ 502210 A	26-07-2002
		PL 343865 A1	10-09-2001
		RU 2203889 C2	10-05-2003
		SK 232000 A3	12-06-2000
		TR 200000059 T2	21-06-2000
		TW 544448 B	01-08-2003
		ZA 9806137 A	22-01-1999
WO 03018579 9 A	15-11-2001	DE 10023051 A1	22-11-2001
		AU 7399901 A	20-11-2001
		CA 2407795 A1	29-10-2002
		WO 0185799 A1	15-11-2001
		EP 1290035 A1	12-03-2003
		JP 2003532759 T	05-11-2003
WO 03014111 1 A	07-06-2001	US 6366268 B1	02-04-2002
		AU 1939701 A	12-06-2001
		WO 0141111 A1	07-06-2001
WO 0204433 A	17-01-2002	AU 7929401 A	21-01-2002
		CA 2414198 A1	17-01-2002
		EP 1366030 A2	03-12-2003
		WO 0204433 A2	17-01-2002
		US 2003191136 A1	09-10-2003
		US 2002052383 A1	02-05-2002
WO 0121577 A	29-03-2001	AU 7315700 A	24-04-2001
		CA 2386474 A1	29-03-2001
		EP 1218336 A2	03-07-2002
		WO 0121577 A2	29-03-2001
		JP 2002003370 A	09-01-2002
WO 0182925 A	08-11-2001	AU 5259601 A	12-11-2001
		CA 2407149 A1	08-11-2001
		EP 1285651 A1	26-02-2003
		WO 0182925 A1	08-11-2001
		JP 2002241274 A	28-08-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.